

## Okamžité/rychlé vysazení

Souhrn údajů o přípravku klozapin uvádí:

- „Okamžité přerušení léčby přípravkem je povinné, pokud dojde k poklesu počtu leukocytů pod  $3,0 \times 10^9/l$  nebo neutrofilů pod  $1,5 \times 10^9/l$  během prvních 18 týdnů, nebo poklesu počtu leukocytů pod  $2,5 \times 10^9/l$  nebo neutrofilů pod  $1,0 \times 10^9/l$  po prvních 18 týdnech léčby. Stanovení počtu leukocytů a diferenciální rozpočet by pak měly být prováděny denně a pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na chřipkové příznaky či jiné známky infekce. Po vysazení klozapinu je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.“ (10)
- Okamžité přerušení léčby je indikováno v případě podezření na myokarditidu nebo kardiomyopatii. Pacient musí být neprodleně odeslán na kardiologii.
- Přerušit léčbu se doporučuje i u eozinofilie (počet eozinofilů vyšší než  $3,0 \times 10^9/l$ ) a zahájit ji znovu teprve až počet klesne pod hodnotu  $1\,000/mm^3$  ( $1,0 \times 10^9/l$ ).
- Přerušit léčbu je doporučeno i u trombocytopenie (počet trombocytů nižší než  $50 \times 10^9/l$ ).

Vysazení klozapinu je doporučeno i při podezření na neuroleptický maligní syndrom. Ačkoliv v SPC není uvedena doporučená rychlost vysazení, předpokládáme, že by šlo o vysazení rychlé (10).

## Pomalé vysazení

Pokud nemusí být klozapin vysazen náhle (což je ale právě případ výše uvedených indikací), pak se doporučuje vysazovat ho pomalu, postupně během 4 týdnů. Cílem je předejít cholinergnímu rebound fenoménu (nadměrné pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení, průjem, ale i agitace, halucinace) (10, 19–21), dystoniím, dyskinezám, katatonním příznakům (22) a případné rekurenci psychotických příznaků. Recentní doporučené postupy (A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia, 2022) dokonce doporučují klozapin vysazovat a zkříženě titrovat s novou medicací po dobu 6 měsíců a více, pokud je to možné (23). Taktéž letos byla publikována i podrobná doporučení právě k vysazování klozapinu a prevenci syndromu z vysazení „Reducing the Risk of

Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation – Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines?“, na něž zde zájemce odkazujeme (21).

## Léčba po vysazení klozapinu – jiná antipsychotika, nebo opět klozapin?

Jaké jsou možnosti léčby po vysazení klozapinu? Pokud je klozapin neúčinnější antipsychotikum, můžeme mít reálnou obavu, že od něj není cesty zpět a že po jeho vysazení nebude jiný lék dostatečně účinný. Podívali jsme se, co uvádí literatura.

Před 2 lety byla publikována studie z finského národního registru, která měla za cíl zhodnotit reálnou efektivitu různých antipsychotik (ve formě per os i dlouhodobě působících injekcí) u pacientů po vysazení klozapinu. Za období 1995–2017 identifikovali 2 250 pacientů, kteří užívali klozapin nejméně jeden rok před jeho vysazením. Pacienti, kteří opětovně užívali klozapin, měli nejmenší riziko rehospitalizace (aHR – adjusted hazard ratio – 0,49), o něco větší riziko měli pacienti užívatící olanzapin (aHR 0,58) a ještě větší pak pacienti s kombinací antipsychotik (aHR 0,62). Riziko selhání léčby bylo nejmenší u dlouhodobě působícího aripiprazolu (aHR 0,42), pak u klozapinu (aHR 0,49) a pak u perorálního olanzapinu (aHR 0,69). Riziko smrti bylo nejmenší u opětovné léčby klozapinem (aHR 0,18) a olanzapinem (aHR 0,26). Závěr je, že klozapin a olanzapin se jeví jako nejefektivnější a nejbezpečnější léčba u pacientů, kterým byl vysazen klozapin (důvody vysazení klozapinu známé nebyly). Čili opětovné nasazení klozapinu by mělo být zvažováno jako možnost (24).

Také analýza holandského národního registru (1996–2017, 321 pacientů s přerušenu klozapinovou léčbou) klade důraz na možnost výběru právě klozapinu u těchto pacientů (s výjimkou těch se závažnými nežádoucími klozapinovými účinky), protože mají nejdelší perzistenci léčby ve srovnání s pacienty nasazenými na jiná antipsychotika. Dobrá perzistence vyšla také u následně zvoleného risperidonu nebo olanzapinu. Tyto tři léky (tedy klozapin opětovně, risperidon nebo olanzapin) by tedy měly být zvažovány u pacientů, kterým byla přerušena léčba klozapinem (25).

Australská studie dokonce popsala demografické a klinické aspekty pacientů (kohorta

pacientů ze 3 center), kterým byl klozapin opětovně nasazen. Z 310 pacientů, kterým byla klozapinová léčba nejméně jednou přerušena/vysazena, byl 140 (45,2%) opět nasazen. 12 měsíců setrvalo v léčbě 80% z nich. Pacienti, kteří vysadili klozapin původně z důvodu nonadherence, ho později začali užívat znovu spíše než ti, kterým byl vysazen z důvodu nežádoucích účinků. Se zvyšujícím se časem, který uplynul od předchozí léčby, se zvyšovala pravděpodobnost znovunasazení klozapinu (26).

Závěrem lze tedy říct, že existují i jiné alternativy než opětovná léčba klozapinem, ale zda budou dostačující, ukáže případ konkrétního pacienta. Obecně po vysazení klozapinu by jeho opětovné nasazení mělo být zvažováno jako možnost.

## Opětovné nasazení klozapinu – ano, nebo ne

Zda znovu nasadit nebo nenasadit klozapin, je přísně individuální s přihlédnutím k množství okolností – proč byl klozapin vysazen, jaká doba uplynula od vysazení, jak pacient na klozapin reagoval, jak reagoval na léčbu jinými antipsychotiky, jak závažná je jeho nynější psychopatie, zda je suicidální, zda a jaké má somatické komorbidity, případné ovlivnění s jinými léky, které pacient musí užívat, jak moc pro něj budou omezující případné nežádoucí účinky apod.

## Doporučení při opětovném nasazení

Pokud byla léčba přerušena na více než 48 hodin, už bychom na tuto situaci měli nahlížet jako na přerušení léčby. Pokračování v užívání klozapinu už by mělo být tedy považováno za znovuzahájení léčby s postupnou titrací.

Pokud je opětovné nasazení příliš rychlé, zvyšuje se riziko epileptických křečí (20), případně může hrozit i kardiovaskulární kolaps vedoucí až ke smrti, zejména u pacientů užívajících léky tlumící dechové centrum (27).

Taylor et al. ve vodících z roku 2021 zdůrazňuje v rychlosti titrace individuální přístup podle tolerability u konkrétního pacienta. Důležitá stran tolerability a rychlosti titrace je předchozí zkušenost u konkrétního pacienta. Opatrní bychom měli být zejména u seniorů, pacientů s Parkinsonovou nemocí a ambulantních pacientů. Začínat by se mělo denní dávkou 12,5 mg. Pokud je dobře tolerována a nezpůsobuje ne-