

Nowe międzynarodowe wytyczne dotyczące zwiększania dawek klozapiny na podstawie pochodzenia etnicznego, wartości CRP oraz stężenia klozapiny w surowicy

New international guideline for clozapine titration based on ethnic origin, CRP value and clozapine serum concentration

Alina Wilkowska¹, Wiesław Jerzy Cubała¹, Jose de Leon^{2,3}

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

²Mental Health Research Center, Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA

³Biomedical Research Centre in Mental Health Net (CIBERSAM), Santiago Apostol Hospital, University of the Basque Country, Vitoria, Spain

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(2-3): 41–45

DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.127919>

Streszczenie

W ostatnim czasie opublikowano nowe wytyczne dotyczące leczenia klozapiną, lekiem niewątpliwie wyjątkowo skutecznym w przypadku schizofrenii lekoopornej. Niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie opublikowanych wytycznych oraz aktualnych danych na ten temat polskim czytelnikom. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania klozapiny zawarte w charakterystyce produktu leczniczego oparte są na starych badaniach i wymagają aktualizacji. Nowe dane dotyczą częstości występowania określonego rodzaju ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wskazują także na znaczenie pochodzenia etnicznego jako czynnika warunkującego szybkość metabolizmu klozapiny. Jednym ze sposobów skutecznego zapobiegania występowaniu powikłań leczenia klozapiną jest oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz troponiny, traktowane jako dodatek do kontroli morfologii krwi. Autorzy zaleceń podkreślają także ogromną przydatność oznaczania stężenia klozapiny w surowicy w trakcie ustalania dawki docelowej. Mamy nadzieję, że niniejszy artykuł przyczyni się do aktualizacji wiedzy na temat klozapiny oraz pozwoli stosować zasady, które mogą w istotny sposób ograniczyć występowanie powikłań w trakcie terapii tym niezwykle skutecznym lekiem.

Słowa kluczowe: klozapina, wytyczne, bezpieczeństwo, działania niepożądane, monitorowanie stężenia.

Abstract

Clozapine is undoubtedly the most effective treatment of resistant schizophrenia. New international guidelines for clozapine use were published recently. The aim of this paper is to familiarize Polish readers with the guideline containing the most recent data on this subject. The information included in the clozapine package insert is based on old studies and needs actualization. Newer studies bring information about the prevalence of certain serious adverse events connected to clozapine treatment. They also suggest that ethnicity can be a significant factor in clozapine metabolism. One of the ways to prevent adverse events caused by clozapine is by measuring C-reactive protein (CRP) and troponin concentrations. The authors also point out the need for clozapine concentration measurements as a guide to estimating the final dose. We hope that this paper will help popularize the safe use of this extraordinary drug based on the most recent data.

Key words: clozapine, guidelines, safety, adverse reactions, concentration monitoring.

Autor do korespondencji:

dr n. med. Alina Wilkowska, Klinika Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel.: +48 602 484 110, e-mail: alinawilkowska@gumed.edu.pl

Skuteczność i bezpieczeństwo klozapiny w schizofrenii lekoopornej

Badania z randomizacją oraz obserwacje naturalistyczne wskazują na wyjątkową skuteczność klozapiny w terapii schizofrenii lekoopornej (SL) [1–3]. Stwierdzono również, że pacjenci z SL, którzy systematycznie i długotrwale stosują klozapinę, mają prawdopodobnie mniejszą śmiertelność i większą oczekiwaną długość życia (*life-expectancy*) w porównaniu z pacjentami niestosującymi leku systematycznie [4]. Autorzy wytycznych [5] zwracają uwagę, że wielu psychiatrów nie decyduje się na włączenie leczenia klozapiną w związku z jej potencjalną toksycznością, tymczasem jest to jedyny lek przeciwpyschotyczny z udowodnionym działaniem antyświadczeniowym oraz skutecznością w przypadku zachowań agresywnych u pacjentów z LS [6, 7]. Bezpieczeństwo stosowania klozapiny jest przedmiotem badań oraz monitorowania przez agencje leków. *Food and Drug Administration* (FDA) najwięcej uwagi poświęcała dotychczas dwóm poważnym działaniom niepożądanym – agranulocytozie i zapaleniu mięśnia sercowego, jednak analiza danych z Vigibase wykazała, że osiem najczęstszych przyczyn zgonów u pacjentów z LS leczonych klozapiną to (malejąco): zapalenie płuc, nagłe zatrzymanie krążenia, agranulocytoza, zapalenie mięśnia sercowego, zapaść, arytmie, napady padaczkowe i omdlenia [8]. Autorzy wytycznych podkreślają, że zgony te mogą być po części spowodowane czynnikami związanymi z chorobą podstawową.

Postępy w badaniach nad farmakokinetyką klozapiny

Rozwój badań nad metabolizmem klozapiny pozwolił na uzyskanie informacji, które nie są zawarte w danych rejestracyjnych leku. Klozapina jest metabolizowana głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450 [9]. Palenie tytoniu lub marihuany istotnie zwiększa jego aktywność, natomiast estrogeny ją zmniejszają, dlatego zarówno płęć, jak i status palacza powinny być brane pod uwagę przy planowaniu zwiększania dawek oraz ustalaniu ostatecznej dawki klozapiny. Wytyczne opisują także istotne interakcje lekowe oraz wpływ takich czynników, jak otyłość, obecność reakcji zapalnej, podeszły wiek oraz ciąża. Takie substancje, jak fluwoksamina, ciprofloksacyna, doustne leki antykoncepcyjne oraz kofeina, hamują metabolizm klozapiny, z kolei karbamazepina i fenytoina przyspieszają jej metabolizm. Kwas walproinowy może być zarówno inhibitorem, jak i stymulatorem metabolizmu klozapiny.

Klozapina jest substancją lipofilną i prawdopodobnie z tego powodu pacjenci z otyłością cechują się zmniejszonym metabolizmem tego leku [10]. Badania potwierdzają, że cytokiny prozapalne hamują izoenzym CYP1A2, przyczyniając się do nawet kilkukrotnego wzrostu stężenia tego leku [11]. Ponadto zbyt szybkie zwiększanie dawki może spowodować wystąpienie reakcji zapalnej, co z kolei hamuje metabolizm klozapiny i powoduje pozytywne sprzężenie zwrotne.

Autorzy wytycznych podsumowują wyniki badań nad różnicami w metabolizmie klozapiny wynikającymi z przynależności etnicznej [5]. Wynika z nich, że Azjaci oraz rdzenni mieszkańcy obu Ameryk mają niższą aktywność izoenzymu CYP1A2.

Zgodnie z opisywanymi wytycznymi obecność reakcji zapalnej, konieczność stosowania leków hamujących CYP1A2 i otyłość wymagają zmniejszenia dawki kalkulowanej na podstawie płęci, pochodzenia etnicznego i statusu palacza o połowę. Badania nad genetycznym podłożem funkcjonowania układów neuroprzekazników mogą dostarczyć klinicznie przydatnych informacji związanych ze stosowaniem klozapiny w SL [12]. Najlepszym sposobem personalizowania dawki jest odniesienie jej do stężenia w surowicy [5].

Ogólne zasady dotyczące wszystkich protokołów wprowadzania klozapiny zawarte w opisywanych wytycznych brzmią następująco:

- pacjenci z otyłością stosujący doustną antykoncepcję hormonalną lub przyjmujący kwas walproinowy wymagają wolniejszego zwiększania dawek,
- należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów metabolizmu klozapiny, takich jak: ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina,
- nie należy stosować połączenia klozapiny z fluwoksaminą,
- jeśli to możliwe, należy odstawić benzodiazepiny,
- przed włączeniem klozapiny należy wykluczyć obecność aktywnego procesu zapalnego,
- u pacjentów ambulatoryjnych należy unikać odstawiania tytoniu w trakcie wprowadzania klozapiny,
- u pacjentów hospitalizowanych, którzy przestają palić papierosy w szpitalu, należy stosować protokół dla osoby niepalącej (induktorami CYP1A2 są policykliczne węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym, a nie nikotyna), należy jednak pamiętać, że jeśli pacjent powróci do palenia po wyjściu ze szpitala, będzie wymagał zwiększenia dawki klozapiny. Siła indukującego wpływu palenia papierosów zależy od ich ilości.

Informacje z wytycznych na temat istotnych czynników modyfikujących metabolizm klozapiny zawarto w tabeli 1.

Tabela 1. Istotne klinicznie czynniki wpływające na metabolizm klozapiny

Inhibitory CYP1A2 Silne: amiodaron, fluwoksamina, ciprofloksacyna Umiarkowane: doustne preparaty antykoncepcyjne, kofeina w dużych dawkach Łagodne: flupentiksol, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, sertralina i perfenazyna w wysokich dawkach Nieistotne klinicznie: paroksetyna, fluoksetyna Zaprzestanie palenia tytoniu
Induktory CYP1A2 Silne: ryfampicyna Umiarkowane (zwiększają dawkę 1,5–2-krotnie): karbamazepina, fenobarbital, fenytoina – lepiej odstawić na 2 tygodnie przed włączeniem klozapiny Łagodne: omeprazol, modafinil, lewomepromazyna, okskarbazepina (> 1200 mg/dobę), topiramamat (> 400 mg/dobę)
Kwas walproinowy Kwas walproinowy może być zarówno induktorem, jak i inhibitorem w związku z różnicami osobniczymi. Indukcja występuje zazwyczaj po kilku tygodniach i jest spowodowana głównie działaniem metabolitu – norklozapiny. Hamowanie występuje zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach, więc bezpieczniej jest założyć, że kwas walproinowy jest potencjalnym inhibitorem
Otyłość Klozapina jest substancją lipofilną i wiąże się z tkanką tłuszczową. Wskaźnik masy ciała (<i>body mass index</i> – BMI) ≥ 29 może być związany ze zmniejszeniem tempa metabolizmu klozapiny o mniej więcej połowę
Reakcja zapalna Cytokiny prozapalne działają hamująco na CYP1A2 i inne izoenzymy cytochromu P450. Z tego powodu w trakcie infekcji stężenie klozapiny w surowicy wzrasta, dlatego należy rozważyć obniżenie dawki. Przy szybkim zwiększaniu dawki klozapina może wywołać reakcję zapalną i w ten sposób hamować swój własny metabolizm
Starszy wiek Pacjenci w starszym wieku mają zmniejszoną nerkową eliminację metabolitów klozapiny
Ciąża Zwiększenie stężenia estrogenów w II i III trymestrze ciąży powoduje obniżenie aktywności CYP1A2 oraz zwiększenie stężenia klozapiny w surowicy

Reakcja zapalna jako efekt zbyt szybkiej eskalacji dawki klozapiny

Badania nad częstością występowania zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących klozapinę sugerują, że prawdopodobnie jest ona zależna od tempa zwiększania dawki tego leku. W Europie, gdzie zalecane jest powolne zwiększanie dawki, powikłanie to występuje bardzo rzadko. W Australii jednak, gdzie stosuje się protokół szybkiego zwiększania dawki, występuje ono siedem razy częściej [8]. Zbyt szybka eskalacja dawki lub niedostrzeżenie czynników hamujących metabolizm klozapiny może doprowadzić także do wystąpienia reakcji zapalnej w obrębie innych narządów wewnętrznych, takich jak błony surowicze, płuca, wątroba, trzustka, jelita czy nerki. Może też pogarszać przebieg występującego już zapalenia płuc, szczególnie w sytuacji nadmiernej sedacji oraz wzmożonego wydzielania śliny, co sprzyja potencjalnym powikłaniom. Reakcji zapalnej związanej z wprowadzaniem klozapiny może towarzyszyć gorączka oraz eozynofilia.

Badanie stężenia klozapiny w surowicy

Wiele działań niepożądanych klozapiny zależy od jej stężenia w surowicy, a jego badanie jest zdecydowanie zalecane przez wcześniejsze wytyczne [13]. Optymalne stężenie klozapiny w surowicy powinno się mieścić w zakresie 350–600 ng/ml. Wyższe stężenia znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia działań toksycznych. Oznaczenie stężenia klozapiny w surowicy w Polsce jest niestety nadal trudno dostępne i potrzebna jest promocja jego znaczenia wśród osób decydujących o jego wprowadzeniu do portfolio laboratoriów. Omawiane wytyczne zawierają praktyczne wskazówki dotyczące sposobu monitorowania stężenia klozapiny. Należy je oznaczać 10–14 godzin po ostatniej dawce leku, a kolejne pomiary powinny być wykonywane w tym samym czasie, np. 12 godzin po ostatniej dawce – dzięki temu wyniki można porównywać. Klozapinę charakteryzuje kinetyka liniowa, pod warunkiem że nie występują czynniki hamujące lub indukujące metabolizm, a podawane dawki mieszczą się w zakresie dawek terapeutycznych [14].

Wytyczne dotyczące zwiększania dawek klozapiny u Europejczyków i pacjentów z zachodniej Azji ze średnim tempem metabolizmu

W tabeli 2 przedstawiono jeden z sześciu protokołów zwiększania dawek klozapiny zawartych w opisywanych wytycznych.

Znaczenie stężenia białka C-reaktywnego i troponiny

Powszechnie dostępne i tanie badanie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) jest bardzo przydatne w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia prozapalnych działań niepożądanych klozapiny [15, 16]. Omawiane wytyczne zalecają badanie poziomu CRP razem z oceną liczby leukocytów (*white blood cells* – WBC) raz w tygodniu przez pierwsze 4 tygodnie stosowania klozapiny. Strategia ta pozwala na uniknięcie zbyt szybkiej eskalacji dawki w sytuacji, kiedy wyjściowo u pacjenta występuje reakcja zapalna.

Ocena stężenia CRP pozwala też szybko zauważyć i opanować ewentualną reakcję zapalną spowodowaną samą klozapiną. W przypadku wyjściowego podwyższonego stężenia CRP należy ustalić źródło reakcji zapalnej i zastosować odpowiednie leczenie. W związku z ryzykiem wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego autorzy wytycznych sugerują dodanie do WBC i stężenia CRP także stężenia troponiny w pierwszych tygodniach leczenia.

W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia CRP należy wykluczyć współistnienie procesu zapalnego, szczególnie w górnych drogach oddechowych, i wziąć pod uwagę możliwość pojawienia się reakcji zapalnej wywołanej przez klozapinę wskutek zbyt szybkiej eskalacji dawki. W takiej sytuacji należy wstrzymać dalsze zwiększanie dawki i codziennie kontrolować stężenia CRP i troponiny. Jeśli parametry te nie ulegną normalizacji, należy zmniejszyć dawkę lub nawet odstawić lek.

U pacjentów z przewlekłym procesem zapalnym związanym np. z chorobą autoimmunologiczną (m.in. chorobą Leśniowskiego-Crohna) podawanie klozapiny

Tabela 2. Protokół zwiększania dawek klozapiny u pacjentów z terenu Europy i zachodniej Azji ze średnim tempem metabolizmu

Dawka bazowa

Oczekiwana dawka terapeutyczna to 250–400 mg (oczekiwany stosunek stężenia do dawki C/D: 1,4 do 0,88)

Przy podaży kolejnej dawki oceń tolerancję, obserwując sedację i hipotonię ortostatyczną

W przypadku wzrostu CRP w trakcie włączania klozapiny wstrzymaj zwiększanie dawki i monitoruj troponinę

Jeśli stężenie klozapiny jest wyższe niż przewidywane dla tego tygodnia, również wstrzymaj eskalację dawki

Tydzień pierwszy

Zacznij od dawki 25 mg na noc, ciśnienie tętnicze i tętno powinny być monitorowane

W przypadku dobrej tolerancji zwiększaj dawkę o 25 mg na dzień, 2/3 dawki powinno być podawane wieczorem, należy unikać zwiększania dawki w trakcie weekendu, kiedy liczba personelu pielęgniarskiego jest ograniczona

Dawka 100 mg/dobę powinna być osiągnięta na koniec pierwszego tygodnia

Tydzień drugi

Poza morfologią krwi oznacz CRP, stężenie klozapiny powinno być mniejsze niż 140 ng/ml

W przypadku dobrej tolerancji dwukrotnie w ciągu tygodnia zwiększ dawkę klozapiny o 50 mg, do dawki całkowitej 200 mg/dobę pod koniec drugiego tygodnia, stosując zasadę 2/3 dawki na noc, unikaj zwiększania dawki w czasie weekendu

Tydzień trzeci

Kontrola WBC, CRP i stężenia klozapiny, które powinno być niższe niż 280 ng/ml

Przy dobrej tolerancji dwukrotnie zwiększ dawkę klozapiny o 25 mg, do całkowitej dawki 250 mg/dobę pod koniec trzeciego tygodnia, stosując zasadę 2/3 dawki na noc

Dawka 250 mg/dobę jest odpowiednia dla niepalących kobiet, dla pozostałych pacjentów powinna wynosić 300 mg/dobę

Tydzień czwarty i następne

Kontrola WBC, CRP oraz stężenia klozapiny, które powinno być niższe niż 350 ng/ml

Zalecana dawka docelowa dla niepalącej kobiety to 250 mg/dobę, a dla palącego mężczyzny 400 mg/dobę

W przypadku niepalących kobiet oznaczenie stężenia leku w surowicy powinno być wykonane tydzień po włączeniu dawki 250 mg/dobę i na tej podstawie należy ustalić dawkę docelową

U pozostałych pacjentów można zwiększać dawkę o 25 mg/dobę, nie przekraczając 50 mg/tydzień

Tydzień po osiągnięciu dawki nie większej niż 400 mg/dobę należy oznaczyć stężenie klozapiny w surowicy w celu ustalenia wielkości dawki docelowej

wymaga ostrożnego podejścia i przeanalizowania potencjalnych interakcji z przyjmowanymi lekami. Pacjenci z tej grupy wymagają zastosowania niższych dawek klozapiny i częstych pomiarów jej stężenia w surowicy.

Podsumowanie

Omawiane wytyczne dotyczące dawkowania klozapiny zawierają sześć spersonalizowanych schematów wprowadzania leku w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta, płci, statusu palacza, przyjmo-

wania leków mających wpływ na metabolizm klozapiny, występowania otyłości oraz procesu zapalnego. Wytyczne zawierają również zalecenia dotyczące oznaczania stężenia CRP i troponiny oraz stężenia klozapiny w surowicy. Jest to ważny krok w psychiatrii spersonalizowanej, dający szansę na bezpieczniejsze leczenie pacjentów z SL. Biorąc pod uwagę duże zainteresowanie tą publikacją na świecie, można mieć nadzieję na wprowadzenie zmian w charakterystyce produktu leczniczego uwzględniających wyniki nowych badań.

Piśmiennictwo

1. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R i wsp. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 385-392.
2. Land R, Siskind D, McArdle P i wsp. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 296-309.
3. Masuda T, Misawa F, Takase M i wsp. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 1052-1062.
4. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G i wsp. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 2020; 89: 200-214.
5. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL i wsp. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry* 2022; 55: 73-86.
6. Meltzer HY, Alphas L, Green AI i wsp.; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 735.
7. Citrome L, Volavka J. Specific anti-hostility effects of atypical antipsychotics in persons with schizophrenia: from clozapine to cariprazine. *Harv Rev Psychiatry* 2021; 29: 20-34.
8. De Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Schizophr Bull* 2020; 46: 1-3.
9. Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML i wsp. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 471-473.
10. Diaz FJ, Josiassen RC, de Leon J. The effect of body weight changes on total plasma clozapine concentrations determined by applying a statistical model to the data from a double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 442-446.
11. Clark SR, Warren NS, Kim G i wsp. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018; 192: 50-56.
12. Ying J, Chew QH, McIntyre RS i wsp. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations, and implications for precision psychiatry: a scoping review. *Genes (Basel)* 2023; 14: 689. DOI: 10.3390/genes14030689.
13. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW i wsp. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: e1. Erratum in: *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9-62.
14. de Leon J, Schoretsanitis G, Kane JM i wsp. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asians. *Asia Pac Psychiatry* 2020; 12: e12384. DOI: 10.1111/appy.12384.
15. de Leon J, Rhee DW, Kondracke A i wsp. Rapid titration and decreased clozapine clearance may help explain five cases of clozapine-induced myocarditis in a New York Hospital. *Psychosomatics* 2020; 61: 102-103.
16. Shelton C, Ruan CJ, Ertugrul A i wsp. Should we routinely add CRP to clozapine titrations? Learning from three cases. *Neuropsychopharmacol Hung* 2022; 24: 153-161.