

Neintervencijsko klinično preizkušanje varnosti in učinkovitosti olanzapina v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije

asist. mag. Jurij Bon, dr. med., spec. psih.

Psihiatrična klinika Ljubljana, jure.bon@psih-klinika.si

Tanja Kohek

Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, tanja.kohek@krka.biz

Breda Barbič-Žagar, dr. med.

Krka d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, breda.zagar@krka.biz

Povzetek

Izvedli smo neintervencijsko klinično preizkušanje, v katerem je 167 ambulantno in bolnišnično zdravljenih bolnic in bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo, starih več kot 18 let, jemalo olanzapin v obliki filmsko obloženih tablet ali orodisperzibilnih tablet (Zolrix®/Zolrix® orodisperzibilne tablete, Krka, d. d., Novo mesto). Osemtedensko zdravljenje z olanzapinom je končalo 159 bolnikov (95,2%). Začetni odmerek olanzapina je bil med prvim obiskom določen na podlagi klinične slike. Povprečni dnevni odmerek ob koncu preizkušanja je bil 13,4 mg. V zdravljenju z olanzapinom se je po 8 tednih statistično značilno znižala ocena resnosti bolezni po lestvici CGI-S (klinični globalni kazalnik resnosti bolezni), in sicer s 4,6

± 1,1 («resno bolan») na 2,9 ± 1,1 («blago bolan») ($p < 0,0001$). Proti koncu raziskave se je pomembno izboljšalo tudi celotno zdravstveno stanje bolnikov, kar je pokazala ocena klinične učinkovitosti po lestvici CGI-I (klinični globalni kazalnik izboljšanja bolezni). Ob koncu preizkušanja se je stanje (izrazito, srednje, neznatno) izboljšalo pri 91% bolnikov. Zadovoljstvo z orodisperzibilnimi tabletami olanzapina je potrdilo 82,4% bolnikov. Varnost olanzapina je bila ocenjena na podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov, kjer se je pokazalo, da skoraj tri četrtine (74,9%) zdravljenih bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Klinično preizkušanje je potrdilo varnost in učinkovitost olanzapina v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije.

Uvod

Shizofrenija je bolezen, ki človeka onesposobi, in je eden od 20 najpogostejših vzrokov nezmožnosti v svetu. (1) Vpliva na vse razsežnosti človekovega življenja in spremeni dojemanje sebe in zunanjega sveta. Gre za duševno motnjo, ki jo je z dovolj zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem mogoče razmeroma dobro nadzorovati. V svetu predstavlja veliko gospodarsko in družbeno breme zaradi relativno velike pogostosti (prizadene skoraj 1% svetovne populacije), pojava bolezni že v mladosti, velikega vpliva na kakovost bolnikovega življenja, izobraževanja, dela in socialnega delovanja tako bolnikov kot njihovih družin ter zaradi visoke stopnje umrljivosti. Razvoj antipsihotikov druge generacije povečuje možnost izbire ustreznega zdravila ter tako omogoča učinkovito in varno zdravljenje ob zmanjšani jakosti in pogostosti neželenih učinkov. Izsledki nedavne metaanalize podatkov o primerjavi antipsihotikov druge generacije v zdravljenju shizofrenije kažejo na prednosti olanzapina v primerjavi z aripiprazolom, kvetiapinom, risperidonom in ziprazidonom. (2)

Tudi bipolarna motnja se v skupini razpoloženskih motenj uvršča med najbolj neprizanesljive bolezni. Klinična slika te bolezni se razlikuje od bolnika do bolnika, vsem pa je skupno nihanje razpoloženja med dvema poloma simptomov – manijo in depresijo. (3) Za zdravljenje bipolarnе motnje primarno uporabljamo psihotropna zdravila, s katerimi želimo zmanjšati izraženost simptomov, stabilizirati razpoloženje in preprečiti ponovitve bolezni. Zaradi različnega odziva bolnikov na zdravila je treba za vsakega določiti najustreznejšo vrsto zdravila, ki bo najbolj učinkovito in ga bodo bolniki najlažje prenašali. (4)

Namen preizkušanja je bil oceniti varnost in učinkovitost olanzapina v zdravljenju bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo s prvo epizodo ali ponavljajočimi se epizodami te bolezni.

Metode

V neintervencijskem kliničnem preizkušanju smo spremljali varnost in učinkovitost filmsko obloženih tablet olanzapina in orodisperzibilnih tablet olanzapina (Zolrix®/Zolrix® orodisperzibilne tablete, Krka, d. d., Novo mesto) v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije. Primarni namen je bil pridobiti podatke o učinkovitosti in varnosti olanzapina v zdravljenju

bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo, opredeljeno v skladu z merili mednarodne klasifikacije bolezni (International Classification of Diseases, ICD-10). Neintervencijsko klinično preizkušanje je odobrila slovenska komisija za medicinsko etiko.

Vključenih je bilo 167 bolnic in bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo. Začetni odmerek olanzapina je bil med prvim obiskom določen na podlagi klinične slike. Odmerjanje med celotnim preizkušanjem je temeljilo na klinični presoji raziskovalca. V preizkušanje nismo vključili bolnikov, preobčutljivih za olanzapin in druge sestavine zdravila, bolnikov s tveganjem za razvoj glavkoma z zaprtim zakotjem ter nosečnic ali doječih mater. Med preizkušanjem so bolniki opravili tri obiske: začetnega, kontrolnega po 4 tednih zdravljenja in končnega po 8 tednih zdravljenja. Za oceno jakosti bolezni smo uporabili lestvice celotnega kliničnega vtisa (Clinical Global Impression, CGI): klinični globalni kazalnik resnosti bolezni (Clinical Global Impression rating scale - Severity, CGI-S) in klinični globalni kazalnik izboljšanja bolezni (Clinical Global Impression rating scale - Improvement, CGI-I). (5) Prenašanje in varnost zdravljenja smo ocenili na podlagi evidentiranja in ocene neželenih dogodkov. Raziskovalci so na podlagi samoiniciativnega poročanja bolnikov o neželenih učinkih ocenjevali njihovo jakost, trajanje in vzročno povezavo z olanzapinom ter ukrepe, povezane z neželenimi učinki.

Ocene z vsemi lestvicami in podatke o varnosti zdravljenja smo pridobili na začetku raziskave ter po 4 in 8 tednih.

Statistična analiza

V statistično analizo so bile vključene vse bolnice in bolniki. Tisti z vrednostjo CGI-S 1 («ni bolan») ob prvem obisku so bili vključeni samo v demografsko analizo in analizo neželenih učinkov. Parameter učinkovitosti (CGI-S) je bil štet za ordinalno spremenljivko. Zaradi dovolj velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti razlike med povprečjema pri dveh meritvah v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalske ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja. Izračuni so bili opravljeni v programu Microsoft Office Excel 2010, poročilo pa je bilo napisano v programu Microsoft Office Word 2010.

Rezultati

V statistično analizo učinkovitosti so bili vključeni le podatki za 159 bolnic in bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo. Pri treh bolnikih je bil vzrok izključitve neupoštevanje navodil o zdravljenju, pri petih pa kršitev protokola. Srednja starost bolnikov je bila $47,6 \pm 15$ let. Moških je bilo 43%. Pri večini bolnikov (67,7%) je bila diagnosticirana shizofrenija (preglednica 1). Pred vključitvijo v preizkušanje se je 79,6% bolnikov že zdravilo s psihotropnimi zdravili, najpogosteje z olanzapinom, risperidonom, flufenazinom, kvetiapiinom in haloperidolom. 43 bolnikov (26,5%) sočasno ni jemalo drugega psihotropnega zdravila. Ob koncu preizkušanja se je odstotek bolnikov brez sočasnega psihotropnega zdravljenja povečal na 35,8% (58 bolnikov). Povprečni dnevni odmerek olanzapina v obliki filmsko obloženih tablet je znašal ob prvem obisku 11,6 mg, ob drugem in tretjem pa 13,2 mg. Povprečni začetni odmerek olanzapina v obliki orodisperzibilnih tablet je bil nekoliko večji: ob prvem obisku 12,4 mg, ob drugem 13,7 mg in ob zadnjem 13,5 mg. Ob koncu preizkušanja se je z orodisperzibilnimi tabletami zdravilo kar 75% bolnikov.

Kazalnik CGI-S z oceno od 1 (»ni bolan«) do 7 (»zelo hudo bolan«) ovrednoti izraženost bolezenskih znakov bolnika. Srednja izhodiščna ocena na lestvici CGI-S je bila $4,6 \pm 1,1$ (»resno bolan«). Med 4-tedenskim zdravljenjem z olanzapinom se je ocena na tej lestvici statistično značilno znižala ($p < 0,0001$) na $3,7 \pm 1,1$ (»zmerno bolan«) in ravno tako med 8-tedenskim zdravljenjem ($p < 0,0001$), in sicer na $2,9 \pm 1,1$ (»blago bolan«) (preglednica 2). Absolutna vrednost izboljšanja med prvim in tretjim obiskom je bila $1,7 \pm 1$. Relativno se je CGI-S med prvim in zadnjim obiskom izboljšal za $36,2 \pm 20,1\%$. Ob vključitvi v raziskavo je bilo 16,4% bolnikov po lestvici CGI-S ocenjenih kot »hudo bolan« ali »zelo hudo bolan«, 41,5% bolnikov kot »resno bolan«, 39% bolnikov kot »blago do zmerno bolan« in le 5% bolnikov kot »mejno bolan«. Ob koncu raziskave je bilo 37,7% bolnikov

zaradi izboljšanja simptomov ocenjenih kot »mejno bolan« ali celo brez znakov bolezni, 54,1% bolnikov kot »blago do zmerno bolan«, 7,5% bolnikov kot »resno bolan« in 0,6% bolnikov kot »hudo bolan« ali »zelo hudo bolan« (slika 1).

Kontrolni obiski: $p < 0,0001$ za spremembe po 8 tednih v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi pri vseh merilih

Po oceni klinične učinkovitosti (CGI-I) je pri 91% bolnikov po 8 tednih zdravljenja z olanzapinom prišlo do (izrazitega, srednjega, neznatnega) izboljšanja simptomov shizofrenije ali bipolarnе manije. Do poslabšanja simptomov (neznatnega, srednjega, izrazitega) ni prišlo pri nobenem od vključenih bolnikov (slika 2).

Ob koncu raziskave so raziskovalci ocenili zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem z orodisperzibilnimi tabletami (v analizo je bilo vključenih 119 bolnikov, ki so jemali olanzapin v obliki orodisperzibilnih tablet). Zadovoljnih je bilo kar 82,4% bolnikov (slika 3).

Slika 3. Zadovoljstvo zdravljenih bolnikov z olanzapinom v obliki orodisperzibilnih tablet. Zaradi zaokroževanja je seštevek odstotkov več kot 100.

Da orodisperzibilne tablete olanzapina izboljšajo sodelovanje bolnika v zdravljenju, je izpostavilo kar 50,8% raziskovalcev, 48,3% jih je izpostavilo, da omogočajo enostavnejše jemanje, 27,5%, da omogočajo lažje požiranje, in 15,8%, da je pri bolnikih, ki jemljejo orodisperzibilne tablete olanzapina, manj prekinitiv zdravljenja (slika 4).

Prenašanje in varnost zdravljenja smo ocenili na podlagi evidentiranja in ocene neželenih dogodkov in predčasnih prekinitiv sodelovanja v raziskavi. Bolniki so olanzapin dobro prenašali, saj 74,9% bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Ti so se pojavili pri 42 bolnikih, kar je 25,1%. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z olanzapinom, so se pojavili pri 23,4% bolnikov. Štirje najpogostejši so bili zaspanost (7,8%), povečan apetit (6%), sedacija (3,6%) in povečanje telesne teže (3,6%). Pri

Spremenljivke	Raziskovana populacija, n = 167
spol – moški	72 (43 %)
srednja starost	$47,6 \pm 15$ let
indikacija shizofrenija	113 (67,7 %)
predhodna psihotropna zdravila	133 (79,6 %)
sočasna psihotropna zdravila ob vključitvi	124 (73,5 %)

Preglednica 1. Sociodemografski podatki

Merilo (srednje ocene)	Izhodiščne vrednosti	Po 4 tednih	Po 8 tednih
CGI-S	$4,6 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,1$

Kontrolni obiski: $p < 0,0001$ za spremembe po 8 tednih v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi pri vseh merilih

Preglednica 2. Klinični globalni kazalnik resnosti bolezni (CGI-S) (n = 159)

posameznih bolnikov so se pojavili še nemir, utrujenost, dizartrija, tremor, upočasnjenost, znižan krvni tlak, omotica, mišična otopelost, vrtoglavica in hiperaktivnost. En bolnik je zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med preizkušanjem, prekinil zdravljenje, ostali bolniki so zdravljenje nadaljevali brez ukrepov. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z olanzapinom, so se najpogosteje pojavili v prvih 4 tednih zdravljenja (pri 21,6% bolnikov), pri zadnjem pregledu pa je imelo vsaj en neželeni učinek še 11,4% bolnikov.

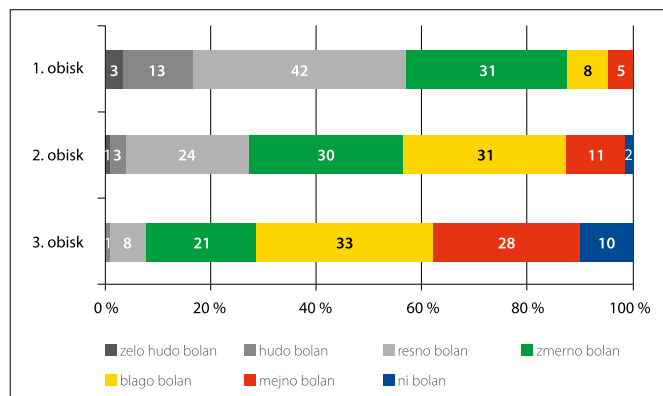
Razprava

Rezultati neintervencijskega kliničnega preizkušanja potrjujejo klinično učinkovitost olanzapina, ki se kaže v srednji oceni izboljšanja bolezni (CGI-I) ter zmanjšanju srednje ocene izraženosti bolezni (CGI-S). Ocena klinične učinkovitosti (CGI-I) kaže, da se je stanje ob koncu raziskave pri 91% bolnikov izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno). Po tretjem obisku je bila srednja ocena izraženosti bolezni (CGI-S) izboljšana za 1,7 točke.

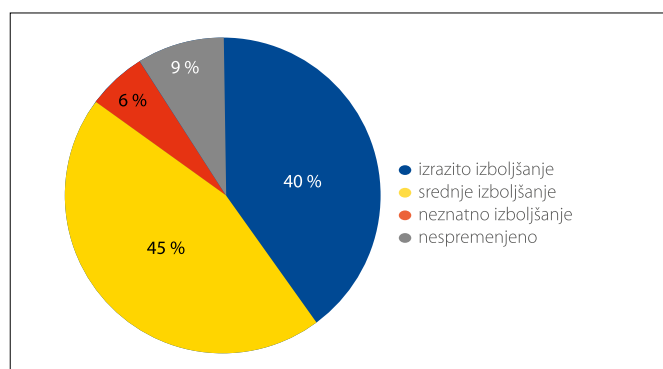
Ob koncu raziskave so raziskovalci ocenili zadovoljstvo bolnikov z orodisperzibilnimi tabletami olanzapina. Od 119 bolnikov, ki so jemali orodisperzibilne tablete, jih je bilo kar 82,4% z njimi zadovoljnih. Da izboljšajo bolnikovo sodelovanje, je opisalo kar 50,8% zdravnikov, hkrati pa je 5,8% zdravnikov menilo, da je bilo zaradi uporabe orodisperzibilnih tablet olanzapina manj prekinitev zdravljenja.

Varnost olanzapina je bila ocenjena na podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov. Pokazalo se je, da tri četrtine (74,9%) zdravljenih bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z olanzapinom, so se pojavili pri 23,4% (39 bolnikov).

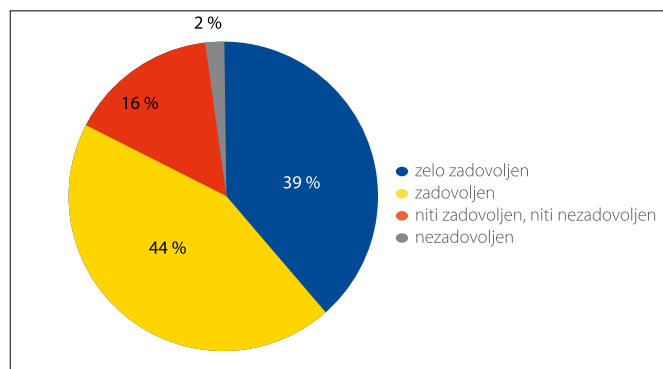
V naši raziskavi se je pokazalo, da je olanzapin podobno učinkovit kot v drugih primerljivih raziskavah in da ga bolniki tudi podobno prenašajo. Czekalla in sodelavci (6) so v opazovalni nerandomizirani raziskavi pri bolnikih z akutnim poslabšanjem shizofrenije ugotovili, da so bile orodisperzibilne tablete olanzapina ob uporabi na intenzivnih oddelkih psihiatričnih bolnišnic podobno učinkovite kot filmsko obložene tablete tako glede izboljšanja CGI-I kot umika samomorilnih misli. Nekoliko večjo razliko v pojavljanju neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli orodisperzibilne tablete, so pojasnili s tem, da so jih prejeli večinoma bolj bolni in agresivni bolniki. San in sodelavci (7) so v preglednem članku zbrali rezultate večjega števila raziskav z orodisperzibilnimi tabletami olanzapina. V vseh vključenih



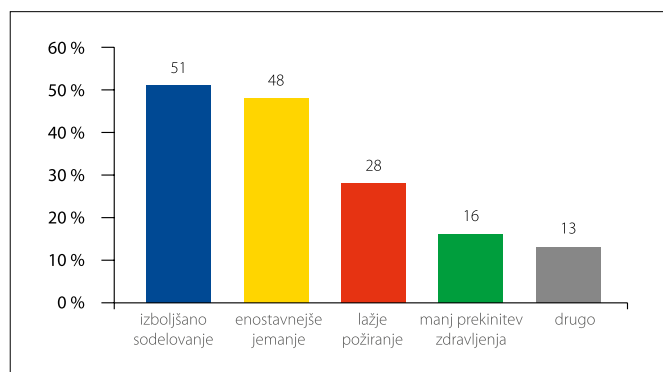
Slika 1. Jakost bolezni po kliničnem globalnem kazalniku resnosti bolezni (CGI-S). Zaradi zaokroževanja je seštevek odstotkov več kot 100.



Slika 2. Klinična učinkovitost po kliničnem globalnem kazalniku izboljšanja bolezni (CGI-I)



Slika 3. Zadovoljstvo zdravljenih bolnikov z olanzapinom v obliki orodisperzibilnih tablet. Zaradi zaokroževanja je seštevek odstotkov več kot 100.



Slika 4. Prednosti jemanja orodisperzibilnih tablet olanzapina, ki so jih izpostavili raziskovalci. Seštevek odstotkov je prek 100, saj so nekateri zdravniki izpostavili več prednosti.

raziskavah, ki so bile opazovalne narave, so bile orodisperzibilne tablete pri bolnikih s shizofrenijo ali bipolarno manijo enako učinkovite kot filmsko obložene tablete in bolniki so jih enako dobro prenašali, njihova uporaba pa je bila po mnenju zdravnikov, osebja za zdravstveno nego in bolnikov bolj primerna za stanja akutnega poslabšanja bolezni. (8, 9, 10) Učinkovitost in prenašanje orodisperzibilnih tablet v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami olanzapina je potrdila tudi pregledna analiza baze Cochrane (11), pri čemer poudarjajo pomen konzervativne interpretacije rezultatov raziskav zaradi pomanjkanja dvojno slepih randomiziranih raziskav. Do podobnih splošnih ugotovitev o učinkovitosti in prenašanju olanzapina v primerjavi z drugimi antipsihotiki so prišle tudi kasnejše, po številu vključenih bolnikov večje in randomizirane raziskave. (12, 13, 14) Olanzapin je bil izrazito učinkovit pri akutno agitiranih bolnikih (10), ob dolgotrajnem zdravljenju pa so bolniki velikokrat dosegli boljšo remisijo bolezni v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z drugimi antipsihotiki. (13, 14, 15) Del razlogov za to lahko iščemo v boljšem sodelovanju bolnikov, zdravljenih z olanzapinom. (2, 9, 12) Eden od najpogostejših neželenih učinkov olanzapina ostaja povečanje telesne teže (10), pri čemer je zanimivo, da nekatere raziskave kažejo, da uporaba orodisperzibilnih tablet ali zamenjava filmsko obloženih tablet z orodisperzibilnimi ugodneje učinkuje na zadrževanje povečevanja telesne teže. (13, 14, 15)

Prekinitev zdravljenja zaradi neupoštevanja navodil o zdravljenju je bilo zelo malo (trije bolniki). Prejšnje raziskave so pokazale, da je to, ali bodo bolniki prenehali jemati antipsihotik ali pa ga bodo jemali naprej, najbolj odvisno od učinkovitosti zdravila. (16, 17) V večini kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z olanzapinom so uporabili filmsko obložene tablete in le v nekaj raziskavah orodisperzibilne tablete olanzapina. Kaže, da lahko z uporabo olanzapina v obliki orodisperzibilnih tablet v primerjavi z uporabo standardne oblike tablet dodatno izboljšamo sodelovanje bolnikov v zdravljenju. (18) Zdravljenje z olanzapinom v obliki orodisperzibilnih tablet povezujejo še z nekaterimi drugimi prednostmi, kot so hiter učinek pri akutni agitaciji, hitro raztapljanje in jemanje brez tekočine. (19)

Sklenemo lahko, da podatki naše raziskave v resničnih kliničnih razmerah kažejo, da je olanzapin učinkovito in varno zdravilo za bolnike s shizofrenijo ali bipolarno manijo, ki imajo prvo epizodo bolezni ali se jim je bolezen ponovila.

Literatura

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
2. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 152–63.
3. 2002/030 NICE recommends newer antipsychotic drugs as one of the first line options for schizophrenia (internet). National Institute for Health and Clinical Excellence [citirano: 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=32383>.
4. Yatham LN. Clinical overview - Introducing bipolar disorder – Module 1. BEAM.
5. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare Publication (ADM) 76–338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976: 218–222.
6. Czekalla J et al. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Preferences and Adherence* 2007; 1: 19–27.
7. San L, Casillas M, Ciudad A, Gilaberte I. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14(3): 203–14.
8. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill, non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 97–102.
9. Dardennes R, Chartier F, Heurtebize N, Olivier V, Perrin E. Naturalistic use of the orally disintegrating tablet formulation of olanzapine in acute schizophrenic patients: An observational prospective study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(Suppl. 2): P01.389.
10. Pascual JC, Perez V, Martin JL, Safont E, Puigdemont D, Alvarez G. Olanzapine orally-disintegrating tablet in severe psychotic agitation: A naturalistic study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 47–51.
11. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2, Art. No.: CD003729.
12. Kotaro H et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 113: 49–55.
13. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 2011.
14. Novick D, Ascher-Svanum H, Haro JM, Bertsch J, Takahashi M. Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study: twelve-month findings. *Pragmatic and Observational Research* 2012; 3: 27–40.
15. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31–41.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–23.
17. Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenia patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four antipsychotic drugs. *BMC Med* 2005; 3–21.
18. Bitter I, Treuer T, Dilbaz N et al. Patients' preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet compared with conventional tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 895–903.
19. Montgomery W, Trever T, Karagianis J et al. Orally disintegrated olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence and other properties. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 109–25.