

Máme důkazy pro účinnost vysokých dávek olanzapinu?

MUDr. Martin Hýža

Psychiatrické oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

Katedra neurologie a psychiatrie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Ve snaze o prolomení rezistence u pacientů se schizofrenií je jednou z možností překročení maximální doporučené denní dávky olanzapinu. Tento postup se může opřít o doporučení expertů, ale i několik randomizovaných, dvojitě zaslepených studií, které srovnávaly efekt vysokých dávek (25–45 mg/d) s běžnými dávkami klopazinu a našly stejnou účinnost. Vyšší dávky jeví obecně dobrou snášenlivost, s výjimkou častého nárůstu hmotnosti. Při titraci vyšších dávek je doporučen monitoring plazmatických hladin a sledování klinických příznaků toxicity.

Klíčová slova: olanzapin, schizofrenie, farmakorezistence.

Is there an evidence for the efficacy of high-dose olanzapine?

High-dose olanzapine is an option in the effort to break the pharmacoresistance in the treatment of schizophrenia. This is grounded both by the expert recommendations and a few randomized, double-blind trials that compared the efficacy of high-dose olanzapine (25–45 mg/d) with recommended-dose clozapine and found the same efficacy of both. High doses are generally well tolerated with the exception of the increase of weight. Therapeutic drug monitoring is recommended while titrating high doses and one has to take care of potential signs of toxicity.

Key words: olanzapine, schizophrenia, pharmacoresistance.

Úvod

Schizofrenie je závažným duševním onemocněním, často s progresivním průběhem. Okolo 30 % pacientů bývá hodnoceno jako rezistentní na léčbu (TRS), tj. nedosáhne terapeutické odpovědi při podávání nejméně 2 antipsychotik z různých farmakologických skupin v adekvátní dávce po dostatečně dlouhou dobu. Tito pacienti bývají adepty pro nasazení klopazinu, což ale může být limitováno jeho vedlejšími nežádoucími účinky: váhovým přírůstkem, sliněním, epileptickými záchvaty, somnolencí a rizikem agranulocytózy (1). Alternativou pak může být kombinace 2 a více antipsychotik, augmentace stabilizátorem nálad, ECT/rTMS nebo podávání supramaximálních (dle SPC) (2) dávek olanzapinu.

Olanzapin byl schválen pro léčbu schizofrenie a bipolární poruchy (FDA a EMA) v r. 1996. Dle SPC je doporučené dávkování stanoveno mezi 5–20 mg/d. Běžnou klinickou praxí v ČR je ale podávání až do 30 mg/d, a to i bez využití TDM (Therapeutic Drug Monitoring). Také americký konsenzus doporučuje dávkování do 40 mg/d (3). Z USA jsou data o téměř 50 % pacientů s dávkami nad 20 mg/d (4) a také ve slavné studii CATIE byla povolena dávka do 30 mg/d (což bylo využito u 40 % pacientů ve fázi 1 a 59 % pacientů ve fázi 2). Olanzapin byl zde superiorní vůči perfenazinu, quetiapinu a risperidonu z hlediska času do vysazení kvůli nedostatku účinnosti (5).

Studie

Byly provedeny celkem 4 randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie, které zahrnovaly vysoké dávky olanzapinu (25–45 mg/d). Z nich 3 (6–8) sledovaly olanzapin v těchto dávkách stejně účinným jako klopazin (100–600 mg/d) a poměrně dobře tolerovaným. Poslední studie provedená na adolescentních pacientech (10–18 let) léčených 10–30 mg olanzapinu (9) nenalezla žádnou výhodu oproti klopazinu. V otevřeném 12týdenním prodloužení studie pak došlo u 7 z 10 pacientů rezistentních na vyšší dávky olanzapinu k responsu po převedení na klopazin (10). Volavka et al. (11) provedli RCT u pacientů s chronickou schizofrenií a nedostatečnou odpovědí na

léčbu a prokázali účinnost vysokých dávek olanzapinu.

Na druhou stranu Kelly et al. (12) při podávání olanzapinu 50 mg/d nepopsali žádnou odpověď a Citrome et al. (13) nenalezli signifikantní korelaci mezi koncentrací olanzapinu a změnou v PANSS skóru nebo odpovědí na léčbu. Účinnost vyšších dávek zpochybnili i Kinon et al. (14), kteří u non-TRS pacientů prokázali stejnou účinnost dávky 10 mg/d jako 20 nebo 40 mg/d.

Byla publikována řada kazuistik, využívajících dávky až do 60 mg/d (15, 16), které popisují dobrou snášenlivost s minimem neurologických nežádoucích účinků, ale pravidelně referují o nárůstu hmotnosti. Vyskytují se dokonce kazuistická sdělení o léčbě TRS až 100 mg olanzapinu denně (17).

Retrospektivní studie Petersena et al. (18) na 91 pacientech pak referuje o celkově dobré toleranci dávek nad 40 mg/d. Okolo 50 % pacientů mělo nežádoucí účinky, které ale byly většinou mírné a nebyly důvodem ke snížení dávek. Pět pacientů v průběhu sledování zemřelo a u 2 z nich

bylo podezření na souvislost úmrtí s vysokou dávkou olanzapinu (1x se vyskytl NMS při dávce 60 mg/d a 1 pacient se svévolně předávkoval). Také Kelly et al. (19) při podávání 50 mg/d nepopsali vyšší výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků, pouze vyšší nárůst hmotnosti ve srovnání s klozapinem 450 mg/d. Nejčastěji se vyskytly anticholinergní nežádoucí účinky: xerostomie, zácpa, zamlžené vidění a tachykardie.

Možné vysvětlení účinnosti vyšších dávek olanzapinu může být ve změněné farmakokineticke (genetické varianty izoenzymu CYP450, kouření nebo komedikace induktory 1A2), ale objevují se i hypotézy o odlišném farmakodynamickém působení, včetně vlivu na neuroplasticitu. To naznačují i nálezy Meltzera et al. (8), kde bylo maximum účinku klozapinu i olanzapinu pozorováno až v době mezi 6 týdny a 6 měsíci od zahájení léčby a podobným směrem ukazují i závěry práce Bataila et al. (20), která prokázala lineární vztah plazmatické koncentrace a dávky do 100 mg/d a tím pádem

nemožnost vysvětlení jejich účinnosti pouhým zrychleným metabolismem.

Závěr

Okolo 33 % pacientů se schizofrenií užívá dvojkombinaci antipsychotik a asi 10 % trojkombinaci (21). To naráží jednak na nedostatek důkazů z hlediska účinnosti a jednak vede ke zmožnění potenciálních rizik. Využití vyšších dávek olanzapinu se tak jeví jako jedna z možností k zabránění polyfarmacie u psychotických pacientů, ačkoliv důkazy jeho vyšší účinnosti jsou omezené. Velkou výhodou je využití TDM (olanzapin je zařazen do úrovně 1 – rozhodně doporučeno) a titrace dávek při horní hranici doporučeného rozmezí plazmatických hladin (20–80 ng/ml) (22). TDM také dokáže odhalit pseudorezistenci, non-adherenci nebo diferencovat případné farmakokinetické abnormality. Ve všech případech je potřeba pacienta zvýšeně monitorovat z hlediska možných projevů toxicity.

LITERATURA

- Love RC. Novel versus conventional antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy*. 1996; 16(1 Pt 2): 6–10.
- SPC Zyprexa. www.sukl.cz, revize textu: 27.2.2017
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(Suppl 12): 5–19.
- Citrome L, Jaffe A, Levine J. Datapoints: The ups and downs of dosing second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2007; 58(1): 11.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209–1223.
- Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(1): 52–63.
- Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al. Olanzapine HGCK Study Group. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28(1): 173–180.
- Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(2): 274–285.
- Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine and „high-dose“ olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(5): 524–529.
- Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine versus „high-dose“ olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(4): 307–316.
- Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(2): 255–262.
- Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Hum Psychopharmacol*. 2006; 21(6): 393–398.
- Citrome L, Stauffer VL, Chen L, et al. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(3): 278–283.
- Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(4): 392–400.
- Lerner V. High-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(2): 58–61.
- Qadri SF, Padala PR, Strunk JC, Boust SJ. High-dose olanzapine orally disintegrating tablets for treatment-resistant psychosis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006; 8(4): 244–245.
- Batail J-M, Bleher S, Lozachmeur C, Robert G, Millet B, Drapier D. Very-high-dose olanzapine for treatment-resistant schizophrenia. *Open J Psychiatry*. 2012; 2(4): 269–271.
- Petersen AB, Andersen SE, Christensen M, Larsen HL. Adverse effects associated with high-dose olanzapine therapy in patients admitted to inpatient psychiatric care. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(1): 39–43.
- Kelly DL, Conley RR, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT Jr. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 2003; 15(3–4): 181–186.
- Batail J-M, Langrée B, Robert G, et al. Use of very-high-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014; 159(2–3): 411–414.
- Correll CU. Antipsychotic polypharmacy, Part 2: why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough? *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(5): 860–861.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51(1–02): 9–62.