

Olanzapina w formie tabletek rozpuszczających się w ustach

Orally disintegrating tablets of olanzapine



Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

Bartosz Łoza
Kierownik Kliniki
Psychiatrii WUM,
Zastępca Dyrektora
ds. Lecznictwa
Mazowieckiego
Specjalistycznego
Centrum Zdrowia
im. prof. Jana
Mazurkiewicza.
Przewodniczący
Mazowieckiej Rady
Zdrowia Psychicznego.
Hobby: eksploracja
sukcesów i porażek
noworocznych
postanowień.

STRESZCZENIE

Olanzapina w formie tabletek rozpuszczających się w ustach (ODT) ma takie same właściwości farmakologiczne jak olanzapina w standardowych tabletkach, lecz szybciej ulega absorpcji i wcześniej jest wykrywana w osoczu. Dlatego jest ona odpowiednia do leczenia schizofrenii w ostrej fazie i może być podawana zamiast zastrzyków. Forma ODT jest przydatna, gdy pacjent ma trudności z połykaniem lub trawieniem. Olanzapina ODT zapewnia lepszą współpracę z pacjentem niż olanzapina w formie standardowej, a także ma korzystniejszy profil metaboliczny.

Słowa kluczowe: olanzapina rozpuszczalna, tabletki rozpuszczające się w ustach

ABSTRACT

The olanzapine orally disintegrating tablet (ODT) has the same pharmacological properties as the standard olanzapine tablet but a more rapid absorption and earlier detectable plasma concentration. Thus, the ODT olanzapine is very suitable for acute treatment of schizophrenia and can be administered instead of injections. The ODT olanzapine is useful whenever there are difficulties in swallowing or digesting. The patient's adherence to the ODT olanzapine is more prominent than the standard version of olanzapine. The ODT formulation has got some metabolic advantages for patients.

Key words: ODT olanzapine, orally disintegrating tablets

NAJWAŻNIEJSZE

Olanzapina w formie tabletek rozpuszczających się w ustach może równie skutecznie jak iniekcje redukować objawy pobudzenia w ostrej fazie leczenia zaostrzenia psychozy.

HIGHLIGHTS

Olanzapine orally disintegrating tablets can as effectively as injections reduce excitement components in the initial phase of the treatment of acutely psychotic patients.

WSTĘP

Historycznie pierwsza rejestracja przez FDA leku w formie ODT miała miejsce stosunkowo niedawno, bo w 1996 r. Definicja tabletek rozpuszczających się w ustach (ODT, *orally disintegrating tablets*) sformułowana przez FDA w 2008 r. jest dwuznaczna w zakresie porównania farmakokinetyki tabletek tradycyjnych i ODT [1]. W zasadzie farmakokinetyka powinna być zbliżona, ale *explicite* FDA dopuszcza odstępstwa. Taka „niewielka” różnica może mieć jednak kapitalne znaczenie. Zwłaszcza, jak w przypadku olanzapiny ODT, może to powodować: (1) większą skuteczność w opanowywaniu ostrych objawów chorobowych, a także tym właśnie tłumaczy się (2) mniejszy wzrost masy ciała pacjentów niż podczas leczenia tabletkami klasycznymi. Podkreśla się również, że forma ODT gwarantuje z reguły (3) lepszą długoterminową współpracę z pacjentami.

SKUTECZNOŚĆ KRÓTKO- I DŁUGOTERMINOWA OLANZAPINY ODT

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie ostrych i leczenie przewlekłych zaburzeń psychicznych mają wiele cech odrębnych. Tym można wyjaśnić, dlaczego szereg leków jest skutecznych w jednej fazie terapii, ale w drugiej już nie. Olanzapina pozostaje lekiem referencyjnym w zakresie skuteczności przeciwpsychotycznej w obu fazach. Dysponujemy obecnie badaniami potwierdzającymi, że forma ODT olanzapiny dodatkowo jeszcze zwiększa tę skuteczność.

Olanzapina ODT w ostrej fazie leczenia

Olanzapina ODT zapewnia opanowanie ostrych zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń zachowania, u pacjentów pierwszorazowych już w trzecim dniu terapii, bez konieczności leczenia iniekcyjnego [2]. Odnotowano redukcję zwłaszcza takich objawów, jak: podniecenie, wrogość, halucynacje, brak współpracy oraz brak kontroli impulsów. Po czterech tygodniach 71,6% pacjentów osiągnęło 30-procentową redukcję zaburzeń (mierzonych skalą PANSS). Równocześnie stwierdzono wzrost dostosowania społecznego, dzięki zmniejszeniu złości, zwiększeniu zdolności do odroczenia gratyfikacji i wzrostowi stabilności nastroju. Co oczywiste, w przypadku pierwszorazowych pacjentów występują duże problemy z zaklasyfikowaniem typu ostrej psychozy (schizofrenia? mania?), dlatego wykazana skuteczność olanzapiny ODT w stabilizacji nastroju jest cenna. Cytowane badanie potwierdziło, że ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych w trakcie terapii jest niewielkie, a samo leczenie szybko (już od 7. dnia, w sposób statystycznie istotny) uzyskuje akceptację pacjentów.

Olanzapina ODT absorbuje się szybciej niż tabletki standardowe [3]; po 15 min substancja ta jest rozpoznawana u 4/5 (79%) przyjmujących postać ODT i u żadnego z otrzymujących postać tradycyjną, następnie – co najmniej do 45 min – ODT daje wyższy poziom koncentracji leku (przekroczony 1 ng/ml: ODT 63%, tradycyjna forma 10%). Na podstawie różnych badań [4] potwierdzono, że olanzapina ODT wchłania się już w jamie ustnej, przy czym systematyczne przyjmowanie leku w takiej postaci prawdopodobnie stopniowo zwiększa absorpcję w początkowej części przewodu pokarmowego; w tej sytuacji ważnym zaleceniem pozostaje **niepopijanie** olanzapiny ODT wodą/innym płynem.

W jednej z największych prac oceniających zastosowanie olanzapiny ODT (N = 247) i tradycyjnych tabletek (N = 207) w przypadkach nagłych, interwencyjnych, u chorych z rozpoznaniem ostrej schizofrenii [5] psychiatrzy preferowali podawanie formy ODT pacjentom z cięższymi zaburzeniami (64,4% vs 49,8%) oraz z jawnie klinicznie wyrażoną agresją, a więc w sytuacjach, w których potrzebne były skuteczne, niezwłoczne efekty terapeutyczne. Oznacza to, że olanzapina ODT może zastępować iniekcje neuroleptyków i być wykorzystywana w sytuacjach interwencyjnych. ODT gwarantuje pewność przyjęcia leku, a równocześnie nie wiąże się to z naruszeniem cielesności jak przy iniekcjach.

Podobnie w kolejnej dużej (N = 512), naturalistycznej pracy, w której 2/3 chorych było na wstępie zdiagnozowanych jako osoby w różnym stopniu niewspółpracujące w terapii, główną przyczyną wyboru olanzapiny w formie ODT była bezpośrednia odmowa lub unikanie przyjmowania leku przez pacjentów (74,6%) [6]. W wyniku leczenia za pomocą olanzapiny ODT u 74,2% pacjentów uzyskano, wg oceny personelu, znaczną poprawę współdziałania.

W badaniu chorych z pierwszym epizodem psychozy, dotychczas nigdy nieleczonych, a więc z dużym ryzykiem wzrostu masy ciała, 6-tygodniowe zastosowanie olanzapiny ODT spowodowało mniejszy ($p = 0,009$) wzrost masy ciała niż użycie standardowych tabletek [7]. W grupie ODT (N = 19) wzrost masy wyniósł 3,3 kg (wzrost BMI 1,1 kg/m²), podczas gdy w grupie przyjmującej tradycyjną formę (N = 19) 6,3 kg (wzrost BMI 2,1 kg/m²); także ta różnica była istotna statystycznie ($p = 0,036$). Wziąwszy pod uwagę parametr tzw. istotnego wzrostu masy ciała, czyli przyrost powyżej 7% poziomu wyjściowego, w grupie ODT odnotowano go u 31,6%, a w grupie leczonej standardowymi tabletkami u 84,2% pacjentów ($p = 0,014$).

Olanzapina ODT w leczeniu długoterminowym

Najważniejszą właściwością olanzapiny wykorzystywaną w praktyce klinicznej jest możliwość prowadzenia nią długoterminowych (najdłuższych i najskuteczniejszych w swojej klasie) farmakoterapii [8–11]. Ten efekt tłumaczy się m.in. zdolnością do pozytywnych oddziaływań na nastrój pacjentów (także w schizofrenii) [12]. Dzięki zapewnieniu długoterminowych oddziaływań olanzapina umożliwia realizację celów terapii często nieosiągalnych dla innych neuroleptyków [13, 14]. Analizując poziom tolerancji, należy wskazać, że leczenie olanzapiną z reguły zapewnia pacjentom wysoki poziom bezpieczeństwa i komfortu [9]. Szczególne znaczenie mają ostatnio opublikowane doniesienia o względnie najdłuższym, wzięwszy pod uwagę całą grupę neuroleptyków, przeżyciu chorych przyjmujących olanzapinę [15].

Podstawowym mankamentem stosowania olanzapiny pozostaje natomiast występujący u części pacjentów wzrost masy ciała [16]. Jest to zjawisko dość kontrowersyjne, ponieważ wzrost masy ciała podczas leczenia olanzapiną z reguły koreluje z poprawą kliniczną; sugerowano wręcz immanentne znaczenie efektu anabolicznego dla efektu klinicznego [17] lub wskazywano na przynajmniej pozytywny związek w pierwszych tygodniach leczenia [18].

W celu powstrzymania wzrostu masy ciała podejmowano szereg prób łączenia olanzapiny z lekami korygującymi [19]: metforminą, d-fenfluraminą, sibutraminą, topiramatem, reboksetyną, amantadyną, nizatydyną, orlistatem, metforminą i sibutraminą (łącznie), famotydyną, dekstroamfetaminą, fluoksetyną oraz rosiglitazonem. Najskuteczniejsze okazały się połączenia z metforminą. Umożliwiały one redukcję masy ciała wynoszącą do 3 kg (w porównaniu z placebo). Podstawową ich niedogodnością jest występowanie skutków ubocznych.

W kilku badaniach zmieniono pacjentom leczenie z olanzapiny w formie tradycyjnej na postać ODT. W pierwszej w ogóle tego typu pracy [16], obejmującej młodzieńcze, pierwszorazowe zaburzenia psychiatryczne (średni wiek = 24,9 roku; N = 18), po 16 tygodniach spadki masy sięgały średnio 6,6 kg.

W innej tego typu pracy [20] po 12 miesiącach doszło do średniej dla całej grupy redukcji masy ciała o 2,7 kg ($p = 0,001$), co odpowiadało redukcji o 1,0 punkt BMI ($p = 0,001$). Znaczący statystycznie spadek masy obserwowano po 3 miesiącach, a największy ilościowo – po pół roku. **Osoby leczone największymi dawkami olan-**

zapiny (powyżej 20 mg/24 h) po przestawieniu na ODT osiągnęły największy spadek masy.

Opisane korzystne efekty metaboliczne tłumaczy się w różnorodny sposób, m.in. jak opisano powyżej – szybkością wchłaniania lub omijaniem żołądkowo-jelitowych mechanizmów typowego pasażu olanzapiny [7]. Zredukowana obecność olanzapiny (i/lub jej metabolitów) w okolicach odźwiernika sprzyjałaby jego zaciśnięciu, tak jak w doświadczeniach na zwierzętach, w których wykazano skurcz odźwiernika pod wpływem serotoniny [16, 21]. Same mechanizmy leżące u podstaw ograniczenia wzrostu masy mogą mieć zresztą charakter ogólniejszy; opisano korzystne pod względem ograniczenia wzrostu masy ciała rezultaty stosowania rozpuszczalnych postaci klozapiny i mirtazapiny [4].

Podsumowując tę część, warto zauważyć, że lekarz psychiatra staje przed trudnym zadaniem, kiedy skuteczny lek – olanzapina, może jednocześnie wywołać niekorzystne skutki metaboliczne. Mało użyteczna jest w tej sytuacji głoszona rada, by zastępować olanzapinę neuroleptykami o niższym ryzyku metabolicznym, ponieważ środki te zwykle są mniej skuteczne od olanzapiny, a sama zamiana jest bardzo trudna [16]. Jakąś formą wyjścia z tej sytuacji są **politerapie** olanzapiną (w zredukowanych dawkach) w połączeniu z innymi przedstawicielami klasy neuroleptyków [22]. W takiej sytuacji wykorzystanie w pierwszej kolejności postaci ODT jawi się jako postępowanie najwłaściwsze.

Generalnie, rozpuszczające się w ustach, przyjemne w smaku, łatwe do przyjęcia w każdych warunkach (dyskretnie, bez popicia) postaci leków są preferowane przez większość pacjentów [23]. Chorzy w 70% proszą, **o ile mają wybór**, o zapisywanie leków właśnie w postaci ODT, w 70% takie formy wybierają w aptekach, a w sytuacjach bezpośredniego porównania w 80% wolą ODT niż standardowe tabletki czy leki w płynie. Są to wyniki powszechne, dotyczące nie tylko psychiatrii.

W międzynarodowym badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z pięciu krajów (N = 265, z randomizacją i skrzyżowaniem grup po 6 tygodniach terapii), olanzapina ODT okazała się postacią leku preferowaną przez 61% badanych, 27% wybrało postać tradycyjną, a 12% nie sformułowało żadnej preferencji [24].

Na koniec warto zacytować pracę porównującą zastosowanie m.in. olanzapiny ODT przez pacjentów ze schizofrenią i z zaburzeniami dwubiegunowymi [25]. W tej dużej pracy obserwacyjnej (N = 927) po roku farmako-

terapii wykazano niemal identyczny poziom współpracy z pacjentami z obu grup klinicznych.

UDZIAŁ OLANZAPINY ODT W RYNKU NEUROLEPTYKÓW

W latach 2010–2013 w Polsce udział olanzapiny ODT wzrastał znacząco szybciej niż udział olanzapiny stosowanej w postaci standardowych tabletek lub kapsułek (w jednostkach):

- 2010 r. → ODT +35,5%, standardowe postacie +2,3%
- 2011 r. → ODT +31,5%, standardowe postacie +4,0%
- 2012 r. → ODT +1,7%, standardowe postacie -10,5%
- 2013 r. → ODT +36,7%, standardowe postacie +7,8%.

Trudny rok 2012 wynikał z wprowadzenia w Polsce nowego systemu refundacji. W roku 2010 udział formy ODT w rynku olanzapiny wynosił 9,5%, natomiast w roku 2013 przekroczył 16%, co wskazuje, że jest to potencjał wzrastający i równocześnie – nadal niewykorzystany w Polsce.

W USA niedawno przeprowadzono pierwszą analizę porównującą efektywność trzech dostępnych neuroleptyków typu ODT (olanzapiny, risperidonu, aripiprazolu) [26]. Przedmiotem oceny było leczenie chorych na schizofrenię. Analizowano tzw. QALYs (*quality-adjusted life years*), a więc „uzysk w czasie” sprawnego funkcjonowania, dzięki prowadzonej farmakoterapii. Olanzapina ODT była efektywniejsza farmakoekonomicznie od formy tradycyjnej olanzapiny i risperidonu (choćby jednostkowo droższa) przez zmniejszenie liczby hospitalizacji i wyższą jakość życia. Była także bezwzględnie tańsza i efektywniejsza farmakoekonomicznie od risperidonu ODT i obu postaci aripiprazolu.

WNIOSKI

Stosowanie olanzapiny ODT wiąże się z następującymi korzyściami klinicznymi:

1. Olanzapina ODT może być wykorzystywana do leczenia ostrej fazy schizofrenii i innych psychoz. Może być również stosowana zamiast mało akceptowanych przez pacjentów iniekcji neuroleptyków.
2. Dzięki stosowaniu olanzapiny w postaci ODT wzrasta poziom współpracy z leczonym pacjentem, zarówno w początkowej, jak i w długoterminowej fazie farmakoterapii.
3. Olanzapina ODT przy nie mniejszej skuteczności, znanej ze standardowej postaci tabletek, jest w stanie poprawić metaboliczną tolerancję leku.

PIŚMIENNICTWO

1. McLaughlin R, Banbury S, Crowley K. Orally disintegrating tablets. The effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications. *Pharmaceutical Technology* 2009; IX (supplement).
2. Hori H, Ueda N, Yoshimura R et al. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(4): 741-745.
3. Bergstrom RF, Mitchell M, Witcher J et al. Rapid onset of absorption with olanzapine orally disintegrating tablets. *Schizophrenia Research* 2004; 67 (supl. 1): 160.
4. Karagianis J, Hoffmann VP, Arranz B et al. Orally disintegrating olanzapine and potential differences in treatment-emergent weight gain. *Human Psychopharmacology* 2008; 23: 275-281.
5. Czekalla J, Wagner T, Schacht A 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.
6. Dardennes R, Chartier F, Heurtebize N et al. Naturalistic use of the orally disintegrating tablet formulation of olanzapine in acute schizophrenic patients: An observational prospective study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(supl. 2): P01.389.
7. Arranz B, San L, Duenas RM et al. Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. *Human Psychopharmacology* 2007; 22: 11-15.
8. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
9. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.
10. Jones PB, Barnes TR, Davies L et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs. first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-1087.
11. Karagianis J, Novick D, Pecenek J et al. Worldwide-Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO): baseline characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1578-1588.
12. FDA, Food and Drug Administration [online: www.fda.gov, www.clinicaltrials.gov, www.accessdata.fda.gov].
13. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31-41.
14. 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: 152-163.

15. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374(9690): 620-627.
16. De Haan L, Van Amelsvoort T, Rosien K et al. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology* 2004; 175: 389-390.
17. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC et al. Factors influencing acute weight gain in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 231-238.
18. Zipursky RB, Gu H, Green AI et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 537-543.
19. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systemic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1520-1530.
20. Chawla B, Luxton-Andrew H. Long-term weight loss observed with olanzapine orally disintegrating tablets in overweight patients with chronic schizophrenia. A 1 year open-label, prospective trial. *Human Psychopharmacology* 2008; 23: 211-216.
21. Crocq MA, Guillon MS, Bailey PE et al. Orally disintegrating olanzapine induces less weight gain in adolescents than standard oral tablets. *European Psychiatry* 2007; 22: 453-454.
22. Łoza B, Grzesiewska J, Wójcik M. Przypadek wczesnej schizofrenii leczonej w warunkach politerapii olanzapiną i ziprasidonem. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2009; 1(1): 38-40.
23. San L, Casillas M, Ciudad A et al. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2008; 14: 208-214.
24. Ciorabai EM, Oyffe I, Dilbaz N et al. Patients preference of olanzapine orodispersible tablet compared with olanzapine classic oral tablet in a multinational, randomized, crossover study. *European Psychiatry* 2008; 23(supl. 2): 150-151.
25. Kraemer S, Chartier F, Augendre-Ferrante B et al. Effectiveness of two formulations of oral olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder in a natural setting: results from a 1-year European observational study. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27(3): 284-294.
26. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Economics* 2012; 15(3): 531-547.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
tel.: (22) 758-63-71, fax: (22) 758-75-70
e-mail: klinika@tworki.com.pl