

Pozarejestracyjne zastosowania olanzapiny

Off-label uses of olanzapine

Magdalena Wilk, Kaja Kyc, Iwona Patejuk-Mazurek, Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza



Magdalena Wilk

Lekarz, asystent
w Klinice Psychiatrii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego.

Zainteresowania:
farmakoterapia,
psychoterapia,
medycyna stanów
nagłych. Hobby:
snowboard, narciarstwo
biegowe i literatura
kryminalna. Energiczna
i zdecydowana.

STRESZCZENIE

Olanzapina to neuroleptyk atypowy zarejestrowany w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Wieloreceptorowy mechanizm działania tego leku oraz wielość jego dostępnych form podawania umożliwiają wykorzystywanie go w farmakoterapii wielu objawów, zespołów i jednostek chorobowych, wykraczających poza oficjalną listę rejestracji. W artykule dokonano przeglądu zastosowań pozarejestracyjnych olanzapiny.

Słowa kluczowe: olanzapina, pozarejestracyjne zastosowania leków

ABSTRACT

Olanzapine is an atypical antipsychotic, registered in schizophrenia treatment and bipolar treatment. Its multiple receptor mechanisms of action and multiple forms of administration enable the effective pharmacotherapy of many symptoms, syndromes, and diseases, beyond the list of official registrations. In this article off-label olanzapine indications were reviewed.

Key words: olanzapine, off-label indications

NAJWAŻNIEJSZE

Olanzapina jest powszechnie stosowana w pozarejestracyjnych wskazaniach psychiatrycznych.

HIGHLIGHTS

Olanzapine is commonly used in off-label psychiatric indications.

WSTĘP

Pozarejestryjne (ang. *off-label*) zastosowania leków w psychiatrii są częste, a równocześnie zgodne z polskim i unijnym prawem. Taka praktyka w naturalny sposób uzupełnia powolny proces badań, rejestracji leków i modyfikacji ChPL (charakterystyki produktu leczniczego). Dodatkowo, w Polsce ustawa refundacyjna i system obwieszczeń wprowadziły swoistą abolicję polegającą na tym, że jeżeli w jednym ze wskazań psychiatrycznych istnieje rejestracja i refundacja, to najczęściej pozwala to na refundowane stosowanie danego leku w innych zaburzeniach psychicznych. Zaletą tego mechanizmu nie jest tak naprawdę stosunkowo niewielka wartościowo refundacja, lecz raczej legalizacja terapii w określonych wskazaniach, chroniąca prawnie decyzje lekarzy. Można by powiedzieć, że lekarz znajduje się w pułapce, gdyż z jednej strony ciąży na nim podstawowy obowiązek podejmowania wszelkich działań dla dobra pacjenta (art. 4 Ustawy o zawodzie lekarza), w tym terapii *off-label*, a z drugiej strony – jest narażony na zarzut przeprowadzenia eksperymentu medycznego. To oczywiście błąd, ponieważ nie należy utożsamiać terapii *off-label* ze stosowaniem metod leczniczych stwarzających podwyższone ryzyko dla pacjenta. Większość niezarejestrowanych terapii jest we współczesnej psychiatrii najzupełniej rutynowa.

Amerykańskie badania wskazują na zróżnicowane rozpowszechnienie zjawiska *off-label*, osiągające w przypadku neuroleptyków aż 60-procentowy udział wszystkich zastosowań [1, 2]. Wielu sugeruje, że należałoby w ogóle zakwestionować możliwość ścisłych rejestracji metod terapii w psychiatrii, ponieważ jednostki nozologiczne („choroby”) zawarte w klasyfikacjach nie są ściśle rozgraniczone, a więc nie jest możliwe odzwierciedlenie ich w systemie rejestracji leków. Ponadto, leki w psychiatrii są raczej zlecane syndromologicznie lub nawet symptomatologicznie, a nie tylko – nozologicznie. Problem leczenia *off-label* jest też tylko wstępem do problemu politerapii w psychiatrii. Poza nielicznymi wyjątkami brak zarejestrowanych form politerapii, choć przecież jest ona powszechnie stosowana.

Neuroleptyki należą do najczęściej stosowanych leków w trybie *off-label* [1, 3]. Po odliczeniu, w oparciu o dane amerykańskiego systemu ubezpieczeniowego, zastosowań w schizofrenii i zaburzeniach dwubiegunowych pozostaje aż 57,6% innych zastosowań neuroleptyków. Charakterystyczny jest wzrost zjawiska *off-label* w odniesieniu do pacjentów poniżej 21. r.ż. (75,9%) i powyżej 65. r.ż. (64,8%). Podobny wskaźnik – 60,2% pozarejestryjnych zastosowań neuroleptyków – stwierdzono także

w innym badaniu [2]. Zastosowania *off-label* neuroleptyków są obecne we wszystkich grupach zaburzeń psychicznych.

W tym kontekście pozycja olanzapiny jest szczególna. Neuroleptyk ten ma bowiem wieloreceptorowy mechanizm działania, dający wielokierunkowe efekty kliniczne. Historia rejestracji tego leku rozwijała się w sposób szczególny – trwająca od dawna praktyka stosowania go *off-label* powodowała bowiem wtórne badania i formalne rejestracje, jak pokazano poniżej na przykładzie kolejnych rejestracji amerykańskich:

- 1996 – schizofrenia
- 2000 – długoterminowe leczenie podtrzymujące w schizofrenii
- 2000 – mania i epizody mieszane
- 2003 – epizody depresji w zaburzeniu dwubiegunowym (z fluoksetyną)
- 2004 – zapobieganie nawrotom w zaburzeniu dwubiegunowym
- 2009 – lekooporne epizody dużej depresji (z fluoksetyną)
- 2009 – leczenie młodzieży (13–17 lat) ze schizofrenią, manią i epizodami mieszanymi.

Tak długa lista rejestracji tworzy z kolei warunki do dalszego poszerzania wskazań. Oznacza to, że wprowadzanie olanzapiny do terapii opisanych w artykule objawów, zespołów i chorób nie było konsekwencją przypadkowych eksperymentów, lecz wynikało z przeświadczenia o skuteczności i bezpieczeństwie wykorzystywania tego leku. Dodatkowo, należy wskazać, że szerokie zastosowanie olanzapiny ułatwiają jej różne postacie, w tym formy iniekcyjne [4] i tabletki szybko rozpuszczające się w ustach, tzw. ODT (*orally disintegrating tablets*) [5].

ZASTOSOWANIA POZAREJESTRYJNE OLANZAPINY

Zaburzenia zachowania w zespołach psychoorganicznych

Dane pochodzące z prac przeglądowych i badań klinicznych potwierdzają skuteczność olanzapiny w terapii zaburzeń zachowania w przebiegu chorób otępiennych [6]. Co prawda w wielu krajach standardowo wprowadza się do ChPL ostrzeżenia dotyczące stosowania neuroleptyków atypowych u osób w podeszłym wieku jako wyraz ostrożności w związku z ewentualnymi powikłaniami krążeniowymi, a zwłaszcza ryzykiem wystąpienia udarów. Istnieje jednak także szereg badań, które tego

związku nie potwierdziły, za to dzięki zastosowaniu olanzapiny uzyskano poprawę w zakresie zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem [7]. Nie bez znaczenia jest możliwość stosowania olanzapiny w formie ODT, która ułatwia podawanie leku pacjentom niewspółpracującym, z zaburzeniami pasażu przez przewód pokarmowy i zaburzeniami wchłaniania [8].

Zaburzenia psychiczne spowodowane używaniem alkoholu

Pojawiły się badania wskazujące na możliwość zmniejszenia nasilenia głodu i ograniczenia picia alkoholu po zastosowaniu olanzapiny. Efekty są jednak różne, co przypisuje się polimorfizmowi genu receptora dopaminowego D4 (*DRD4*). W badaniu przeprowadzonym na Uniwersytecie Kolorado wykazano, że chorzy, którzy byli homo- lub heterozygotami z powtórzeniem siedmiu (lub więcej) alleli genu *DRD4* (*VNTR, variable number of tandem repeats*), odpowiedzieli na olanzapinę zarówno redukcją głodu alkoholowego, jak i spożycia alkoholu [9]. Olanzapina może powstrzymywać skłonność do konsumpcji u osób z ryzykiem niekontrolowanego spożycia, co nie odbywa się kosztem blokady systemu nagrody [10].

Zaburzenia psychiczne i zachowania spowodowane używaniem substancji psychostymulujących

Ostre zatrucie narkotykami może powodować duże zaburzenia zachowania. Jak wiadomo, zawsze w tego typu przypadkach preferowanym postępowaniem jest uniknięcie farmakoterapii. Jeśli jednak interwencja farmakologiczna jest niezbędna, jedną z najbezpieczniejszych opcji wg przewodnika psychofarmakoterapii [11] jest podanie olanzapiny. Pojawiają się doniesienia nie tylko o łagodzeniu skutków zatrucia, ale też o redukcji spożycia, np. w przebiegu uzależnienia od kokainy. Jednak potwierdzenie tego typu wskazań wymaga dalszych badań, ponieważ wyniki obecnych prób opierają się tylko na kazuistykach, a co więcej, rezultaty są niekonsekwentne. Korzystne w tych zastosowaniach jest wykorzystanie olanzapiny w formie tabletek szybko się rozpuszczających.

Psychozy nieschizofreniczne. Zaburzenie schizoafektywne

Rozpoznawanie psychoz nieschizofrenicznych w Polsce zależy w podstawowym stopniu od stanu prawnego

– dopuszczenia ich w systemie klasyfikacji, a przede wszystkim – refundacji. Jeszcze kilka lat temu, w okresie osławionego, jedyne wskazania do stosowania drogich, nowoczesnych neuroleptyków – „schizofrenii lekoopornej” – Polska biła światowe rekordy rozpoznawania tej tajemniczej pseudochoroby (wszystkie schizofrenie są, jak wiadomo, lekooporne). Mimo że obecnie restrykcyjność systemu refundacji zmalała, to nadal obserwujemy nadmiarowość rozpoznań schizofrenii. Statystycznie psychoz nieschizofrenicznych powinno być tyle samo co schizofrenicznych. Tymczasem lekarze, znając potencjał olanzapiny – skutecznej i w schizofrenii, i w zaburzeniach afektywnych – chętnie stosują ten lek właśnie w psychozach z „obrzeża schizofrenii”. Znakomitym przykładem jest zaburzenie schizoafektywne. Olanzapina, choć niezarejestrowana w tym wskazaniu, dowiodła swojej skuteczności w farmakoterapii zaburzenia schizoafektywnego [12, 13].

Depresja lekooporna

Połączenie olanzapiny i fluoksetyny było pierwszym rygorystycznie zbadanym wzorcem politerapii w zaburzeniach depresyjnych, zarówno dwubiegunowych, jak i jednobiegunowych. W rezultacie olanzapina stała się rdzeniem wielu farmakoterapii z udziałem antydepresantów (także z escitalopramem, sertralina i innymi środkami). Część tych zastosowań została zarejestrowana, część zaś nie. Na przykład w USA zarejestrowano kombinowane leczenie w depresji lekoopornej, podczas gdy w Polsce pozostaje ono w obszarze off-label. Depresję lekooporną definiuje się zwyczajowo jako stan, w którym nie uzyskano zadowalającego efektu po zastosowaniu dwóch lub więcej prawidłowo i odpowiednio długo prowadzonych kuracji przeciwdepresyjnych [14]. Można przypuszczać, że stosując tego typu politerapię, olanzapina przyspiesza i pogłębia uzyskanie korzystnych efektów klinicznych w pierwszej fazie leczenia, zwłaszcza przez zmniejszenie lęku i napięcia, lek przeciwdepresyjny zaś pogłębia i utrwała efekty w dalszej kolejności.

Jadłowstręt psychiczny

Rozważając korzyści i wady leczenia olanzapiną, wymienia się w szczególności niekorzystny przyrost masy ciała. Skłoniło to do prób zastosowania olanzapiny w terapii jadłowstrętu psychicznego, gdzie działanie niepożądane paradoksalnie może się okazać korzystne i pożądane. Istnieje wiele prac badawczych dokumentujących to wskazanie. Jedną z najciekawszych było badanie przeprowadzone na Uniwersytecie w San Diego. Opisano przypadek 12-letnich bliźniaczek jednojajowych choru-

jących na jadłowstręt psychiczny, z których jedną leczyło olanzapiną, a drugą – fluoksetyną. Badanie trwało 9 miesięcy. Bliźniaczka A, przyjmująca fluoksetynę, z 75% należnej masy w ciągu terapii uzyskała przyrost masy ciała do poziomu 84,4% wagi docelowej, podczas gdy bliźniaczka B, przyjmująca olanzapinę, z 72% uzyskała przyrost do poziomu 99,9% docelowej masy ciała [15].

Osobowość pograniczna

Osobowość pograniczna (BPD, *borderline personality disorder*) obejmuje aż 15–20% hospitalizowanych psychiatrycznie pacjentów [16]. Nie ma obecnie leku zarejestrowanego do użycia w tym typie zaburzeń osobowości (i w żadnym innym), co oczywiście powoduje wzrost zastosowań off-label. Wprowadza się m.in.: leki przeciwpadaczkowe w celu opanowania impulsywności, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – w celu ograniczenia zaburzeń emocji – oraz neuroleptyki atypowe – aby ustabilizować zaburzenia zachowania. Olanzapina znalazła się najbliższej formalnej rejestracji. Przeprowadzono z jej użyciem przedrejestracyjne próby w grupie pacjentów z pogranicznym zaburzeniem osobowości, jednak pewne problemy metodologiczne spowodowały niejednoznaczność wyników [3]. W terapii zaburzenia osobowości typu *borderline* rekomendowane są w próbach terapii niskie dawki olanzapiny, rzędu 5–10 mg/24h [17].

Zespół Gilles'a de la Tourette'a

Zespół Gilles'a de la Tourette'a (GTS, *Gilles de la Tourette Syndrome*) charakteryzuje się występowaniem powtarzających się, masywnych tików ruchowych i wokalnych. Ich nasilenie jest zmienne, zwiększają je czynniki zewnętrzne, takie jak stres, lęk i zmęczenie. W 2008 r. na oddziale psychiatrii dzieci i młodzieży w Los Angeles przeprowadzono badanie dotyczące skuteczności i tolerancji olanzapiny u 12 pacjentów w wieku 7–14 lat z rozpoznaniem GTS. W ciągu pierwszych 6 tygodni osiągnięto 30-procentową redukcję objawów w Yale Global Tic Severity Scale [18].

Pojawiło się także wiele pojedynczych doniesień na temat skuteczności zastosowania olanzapiny w GTS u dorosłych, opisujących redukcję tików [19–21]. Jednym z bardziej interesujących doniesień jest przypadek 33-letniej kobiety, która cierpiała z powodu bardzo nasilonych tików ruchowych i wokalnych (Modified Rush Videotape Rating Scale: 17/20). Uzyskano u niej znakomitą odpowiedź na olanzapinę w dawce 10 mg/24 h w ciągu 2 miesięcy. Objawy tikowe pacjentki były dobrze kontrolowane, a dawka olanzapiny zosta-

ła zredukowana do 2,5 mg/24 h w ciągu 8 lat. Po odstawieniu olanzapiny kobieta była wolna od objawów i konieczności leków. Dodatkowo jej cykl miesięczkowy był regularny, a w trakcie terapii olanzapiną zaszła w ciążę [22]. Opublikowano jednak również przypadek 51-letniego mężczyzny, u którego po 10-letniej kuracji olanzapiną rozwinął się zespół analogiczny do GTS. Zespół ten ustąpił po zmianie farmakoterapii na amisulpryd [23]. Oczywiście rozpoznanie w tak późnym wieku GTS jest mało prawdopodobne i raczej należałoby krytycznie rozważyć stany związane z minimalnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego i jedynie współlistniejące leczenie olanzapiną.

Pląsawica Huntingtona

W próbach zastosowania olanzapiny w chorobie Huntingtona używano dawek 10–30 mg/24 h i w rezultacie uzyskano zmniejszenie nasilenia ruchów pląsawicznych, jak również poprawę w zakresie psychiatrycznych i behawioralnych objawów pląsawicy [24–26].

Niespecyficzne zaburzenia zachowania

Badania niemieckie pokazują [27], że psychiatrzy preferują zastosowanie olanzapiny szybko rozpuszczającej się w sytuacjach interwencyjnych związanych z ciężkimi zaburzeniami zachowania oraz jawną agresją, jak również ograniczoną akceptacją leczenia. Ta forma podawania olanzapiny (ODT) może być wartościową alternatywą dla interwencyjnych iniekcji neuroleptyków.

PODSUMOWANIE

System ścisłych zastosowań leków, zgodnych z rejestracją, nie jest możliwy do zrealizowania w psychiatrii. Wynika to z klinicznej potrzeby oddziaływań na poziomie nie tylko choroby, ale też zespołu klinicznego, a nawet pojedynczego objawu. W efekcie udział zastosowań pozarejestrowanych leków psychotropowych jest znaczny i sięga nawet dwóch trzecich ogółu terapii.

Mimo że olanzapina ma wiele zarejestrowanych wskazań, równocześnie – ze względu na wszechstronność i efektywność działania – jest jednym z leków najczęściej stosowanych off-label.

Olanzapina jest w szczególności wykorzystywana pozarejestrowanie w zaburzeniach psychoorganicznych, uzależnieniach, psychozach nieschizofrenicznych, różnorodnych zaburzeniach afektywnych, pozostałych

zaburzeniach emocji, zaburzeniach zachowania i osobowości.

PIŚMIENNICTWO

1. Leslie DL, Rosenheck R. Off-label use of antipsychotic medications in medicaid. *Am J Manag Care* 2012; 18: 109-117.
2. Rosenheck R, Leslie D, Sernyak M. From clinical trials to real-world practice: use of atypical antipsychotic medication nationally in the Department of Veterans Affairs. *Med Care* 2001; 39: 302-308.
3. Łoza B. Pozarejestrowane zastosowanie leków psychotropowych. *Neuropsychiatria* 2012; 4 (1): 5-10.
4. www.bazalekow.mp.pl
5. Łoza B. Leki w postaci tabletek rozpuszczających się w ustach. *Neuropsychiatria* 2012; 2: 17-23.
6. Taylor D, Paton C, Kervin R. Przewodnik psychofarmakoterapii. *Via Medica, Gdańsk* 2008: 389-391.
7. Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, Martin-Cook K, Svetlik D, Weiner MF. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (6): 726-730.
8. Reeves RR, Torres RA. Orally disintegrating olanzapine for the treatment of psychotic and behavioral disturbances associated with dementia. *South Med J* 2003; 96 (7): 699-701.
9. Kranzler HR, Edenberg HJ. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. *Curr Pharm Des* 2010; 16 (19): 2141-2148.
10. Hutchison KE, Swift R, Rohsenow DJ, Monti PM, Davidson D, Almeida A. Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155(1):27-34.
11. Taylor D, Paton C., Kervin R. Przewodnik psychofarmakoterapii. *Via Medica; Gdańsk* 2008; 328.
12. Schoemaker J, Naber D, Vrijland P, Panagides J, Emsley R. Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43 (4): 138-146.
13. Schoemaker J, Stet L, Vrijland P, Naber D, Panagides J, Emsley R. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45 (5): 196-203.
14. Rybakowski J. Depresja lekooporna: rozpoznawanie i postępowanie. *Przewodnik Lekarza* 2012; 15 (1).
15. Duvvuri V, Cromley T, Klabunde M, Boutelle K, Kaye WH. Differential weight restoration on olanzapine versus fluoxetine in identical twins with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2012; 45 (2): 294-297.
16. Gunderson JG. Borderline Personality Disorder. *N Engl J Med* 2011; 364: 2037-2042.
17. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, Tanaka Y, Zhao F, Lin D, Deberdt W, Kryzhanovskaya L, Corya S. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (10): 1353-1362.
18. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thaku S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18 (5): 501-508.
19. Olanzapine in Tourette's syndrome: a report of three cases. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30 (2): 129-132.
20. van den Eynde F, Naudts KH, De Saedeleer S, van Heeringen C, Audenaert K. Olanzapine in Gilles de la Tourette syndrome: beyond tics. *Acta Neurol Belg* 2005; 105 (4): 206-211.
21. Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, De Zwaan M, Willinger U, Resinger E, Kasper S. Effective open-label treatment of Tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15 (1): 23-28.
22. Hwang WJ. Olanzapine treatment for tics in an adult woman with severe Tourette syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21(4): 165-168.
23. Kozian R, Friederich M. Gilles-de-la-Tourette Syndrome as a Tardive Dyskinesia *Psychiatr Prax* 2007; 34 (5): 253-254.
24. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 105 (6): 441-444.
25. Bonelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25 (5): 263-265.
26. Laks J, Rocha M, Capitão C, Domingues RC, Ladeia G, Lima M, Engelhardt E. Functional and motor response to low dose olanzapine in Huntington's disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62 (4): 1092-1094.
27. Czekalla J, Wagner T, Schacht A, Kluge M, Kinon B. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Prefer Adherence* 2007; 1: 19-27.

Adres do korespondencji:

Magdalena Wilk
Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: magdaagatawilk@gmail.com