

# OLANZAPIN: EGY SZÚRÁS JÓ IDŐBEN? EGY MÁSODIK GENERÁCIÓS ANTIPSZICHOTIKUM ÚJ, DEPÓ KISZERELÉSÉNEK HATÁSOSÁGI ÉS BIZTONSÁGOSSÁGI JELLEMZŐI

L. CITROME

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az olanzapin pamoát, az olanzapin hosszú hatású depó kiszereleése gyógyszerhatósági értékelés alatt áll a szkizofrénia gyógykezelésére.<sup>1</sup> A szerző a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos információkat internetes kereséssel gyűjtötte össze a <http://www.pubmed.gov>, a <http://www.pubmed.gov> és a <http://www.clinicaltrials.gov> oldalakról, továbbá megvizsgálta a 2008 folyamán tartott tudományos konferenciák posztereit. Két kettős-vak randomizált klinikai vizsgálatot végeztek olanzapin pamoáttal, és mind a szkizofrénia akut kezelésében, mind az antipszichotikus válasz fenntartásában kimutatták a hatásosságát. A biztonságosságról hosszú távú, nyílt vizsgálatok szolgáltatnak további információt. Az olanzapin pamoát általános tolerálhatósági jellemzői hasonlítanak a per os kiszereeléséhez. Emellett azonban a depó készítménynél fennáll a posztinjekciós delírium-szedációs szindróma<sup>2</sup> kockázata, ami a perorális olanzapin túladagolására emlékeztet, az injekció beadások 0,07%-ánál fordul elő, és a páciensek 3 órás megfigyelését teszi szükségessé a beadás után. Olyan vizsgálat, ami az olanzapin pamoátot a per os olanzapinon kívül más antipszichotikummal közvetlenül összehasonlította volna, ez ideig nem került közlésre.

**KULCSSZAVAK:** olanzapin, depó, hosszú hatású, pamoát

## OLANZAPINE PAMOATE: A STICK IN TIME? A REVIEW OF THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF A NEW DEPOT FORMULATION OF A SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTIC

Olanzapine pamoate, a long-acting depot preparation of olanzapine, is being evaluated by regulatory agencies for the treatment of schizophrenia. Clinical trial information was accessed by on-line query of <http://www.pubmed.gov>, <http://www.clinicaltrials.gov> and <http://www.fda.gov>, along with an examination of poster presentations at scientific meetings held in 2008. Two double-blind randomised clinical trials of olanzapine pamoate were conducted and demonstrate efficacy for both the acute treatment of schizophrenia and for the maintenance of antipsychotic response. Long-term open-label studies provide additional information on safety.

The overall tolerability profile for olanzapine pamoate is similar to that for the oral formulation; however, with the depot there is a risk of a postinjection delirium sedation syndrome which resembles an overdose of oral olanzapine and which occurs in 0.07% of injections, requiring patients to be observed for 3 h after injection.

At present, there are no studies available that directly compare olanzapine pamoate with other antipsychotics other than oral olanzapine.

**KEYWORDS:** olanzapine, depot, long-acting, pamoate

**Nyilatkozat.** Az áttekintő közlemény elkészítése során sem segítséget a szöveg megírásához, sem külső anyagi támogatást nem vett igénybe a szerző. Leslie Citrome tanácsadó volt, tiszteletdíjat kapott, vagy kutatást vezetett az alábbi cégek támogatásával: Abbott Laboratories, AstraZeneca Pharmaceuticals, Avanir Pharmaceuticals, Azur Pharma Inc., Barr Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, Forest Research Institute, Glaxo-SmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer Inc. és Vanda Pharmaceuticals. Mivel Leslie Citrome a jelen folyóiratnál a Pszichiátriai Szekció szerkesztője, ezért a közlemény elbírálási folyamatából visszalépett, és minden szerkesztői döntést átruházott Graham Jacksonra.

### ***Az áttekintés kritériumai***

Az 'olanzapine' és 'depot' vagy 'long acting' (hosszú hatású) vagy 'pamoát' kifejezések on-line keresése a , a és a oldalakon. A 2008-ban tartott tudományos konferenciák posztereit.

### ***Rövid összegzés a klinikusok számára***

Számos törzskönyvezési hatóság jelenleg mérlegeli az olanzapin depó injekciós kiszárlásának, az olanzapin pamoátnak a jóváhagyását a szkizofrénia kezelésére<sup>1</sup>. 2-4 hetente adható intramuszkulárisan a farizomba. Tolerálhatósági és hatásossági profilja összességében megegyezik a szájon át alkalmazott olanzapinével, azonban az injekciók kis hányadánál kialakuló posztinjekciós delírium-szedációs szindróma<sup>2</sup> (2) minden beteg esetében kötelezővé teszi az injekció utáni megfigyelést.

### **Bevezetés**

Az antipszichotikumok hosszúhatású kiszárlásai a perorális gyógyszeres kezelés alternatívájaként használatosak azoknál a betegeknél, akiknek az együttműködése klinikailag jelentős problémát okoz. Az összes szkizofrén beteg hozzávetőlegesen felénél megfigyelhető az antipszichotikus gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos együttműködés részleges vagy teljes hiánya (1,2), mely fokozott relapszus és hospitalizációs kockázattal jár (3-5). Depó antipszichotikumok alkalmazásával az adott antipszichotikum hosszú ideig terápiás mennyiségben van jelen a szervezetben. Nem lehet titokban kihagyni a gyógyszert. Ha a páciens nem jelenik meg az esedékes injekcióra, az együttműködés hiánya igen korán azonosítható.

Bár számos első generációs antipszichotikum depó készítménye már évtizedek óta elérhető, egészen mostanáig csupán egyetlen második generációs antipszichotikumot engedélyeztek ilyen gyógyszerformában – ez a mikroszférás risperidon<sup>3</sup> (6). Újonnan fejlesztették ki az 1996 óta per os szedhető formában már kereskedelmi forgalomban lévő olanzapin intramuszkuláris depó formáját. Az olyan metaanalízisek, mint a Davis és mtsai által végzett (7), valamint az olyan nagy hatékonysági vizsgálatok, mint a Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (8) és a European First-Episode Schizophrenia Trial (9) egyaránt azt igazolták, hogy az olanzapin robusztus hatásossággal rendelkezik a szkizofrénia kezelésében. Az olanzapint kiterjedten alkalmazzák, és a szájon át szedhető forma a szkizofrénia kezelése mellett elnyerte a szabályozó hatóság jóváhagyását a bipoláris mánia, valamint fluoxetinnel kombinálva a bipoláris depresszió kezelésére is.<sup>4</sup> Elérhető az olanzapin gyors hatású, nem-depó intramuszkuláris kiszárlása is, ami a szkizofréniahoz és bipoláris mániához társuló agitáció kezelésére kapott hatósági engedélyt. Az olanzapinnak az első generációs antipszichotikumokhoz képest

kedvezőbb a mellékhatás-profilja az extrapiramidális tünetek terén, és kíméli a prolaktin-szabályozást is, hasonlóan a legtöbb egyéb második generációs antipszichotikumhoz. Ugyanakkor az olanzapin jelentős testsúlygyarapodással, valamint hiperlipidémia és hiperglikémia kifejlődésével járhat, így ezeknek a hatásoknak a monitorozása rendkívül fontossá vált (10). Ortosztatikus hipotenzio, szinkópe, szedáció és szomnolencia szintén előfordulhat, amint ezt a gyógyszer alkalmazási előírásában is feltüntették (11).

Ez az áttekintő közlemény az olanzapin új, hosszú hatású formájának hatásosságára és biztonságosságára összpontosít, és használatát klinikai összefüggésbe helyezi.

### **Az adatok forrása**

A szerző a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos információkat internetes kereséssel gyűjtötte össze a <http://www.pubmed.gov> és a <http://www.clinicaltrials.gov> oldalakon az 'olanzapine' és 'depot' vagy 'long-acting' (hosszú-hatású) vagy 'pamoate' kifejezésekkel. Semmilyen időbeli vagy nyelvi korlátozást nem alkalmazott. A következő tudományos konferenciák előadásainak és posztereinek anyagát vizsgálta át: 63rd Annual Scientific Convention and Program of the Society of Biological Psychiatry, Washington, DC, 2008. május 1-3.; 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington, DC, 2008. május 3-8.; 48th Annual Meeting of the NCDEU, Phoenix, AZ, 2008. május 27-30.; 26th Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum, München, Németország, 2008. július 13-17. Ahol eltérést talált a beküldött összefoglaló és a ténylegesen bemutatásra került poszterek tartalma között, ott a poszter adatait használta fel. A United States Food and Drug Administration (FDA) által fenntartott <http://www.fda.gov> oldalon elérhető dokumentumokból további kiegészítő információkat gyűjtött. Annak biztosítására,

hogyminden nyilvánosan elérhető információt összegyűjtött, tájékoztatást kért az Eli Lilly and Company of Indianapolis, IN, USA központjától minden olyan egyéb beszámolóról vagy előadásról, ami a kezdeti keresésből kimaradt.

A fenti keresési stratégiával az olanzapin pamoáttal kapcsolatban két, szakértők által elbírált közleményhez (12,13), egy az olanzapin más depó változatát bemutató, szakértők elbírált beszámolóhoz (14), a <http://www.clinicaltrials.gov> oldalon négy bejegyzéshez (15-18), továbbá kilenc poszter-összefoglalóhoz (19-27), és az FDA weboldalán két átfogó áttekintéshez (28,29) jutott hozzá. Ez a dolgozat az adatok szintézise. Ahol lehetséges volt, a kategorikus kimeneteli eredmények hatásnagysága ú.n. kezelendő esetszámként (NNT: number needed to treat) kerültek megadásra (30, 31).

### **A gyógyszerforma és farmakokinetika leírása**

Az olanzapin intramuszkuláris depó változata egy kristályos só, olanzapin pamoát monohidrát, amit olanzapin és pamoiksav képez (28). Az egyes kristályok mikron-méretűek és vízben szuszpendálódnak. Izomba fecskendezve a só lassan feloldódik, és oldatban a beadás helyén szétválik olanzapin és pamoiksav molekula-egységekre, majd mindkét komponens bekerül a szisztémás keringésbe. A kristályos só formuláció oldódásának mértéke lassú, ami azt eredményezi, hogy az olanzapin felszívódása több héten át tart. Ez merőben ellentétes az olanzapin szkizofréniához és bipoláris mániához társuló agitáció kezelésére használt gyors hatású intramuszkuláris formájának sajátosságaival, mely utóbbi esetben az olanzapin bázis vizes oldata gyorsan felszívódik, és a beadás után egy órán belül eléri a csúcs plazmakoncentrációt (32).

Az olanzapin pamoát többszörös adagjainak farmakokinetikáját egy nyílt vizsgálatban, 282 tünetileg stabilizált szkizofrén beteg kezelése során írták le (19,28). Naponta szájon át szedett olanzapinnal stabilizált szkizofrén betegek huszonnégy héten keresztül olanzapin depó injekciót kaptak 100, 150, 160, 200 és 300 mg-os adagokban kéthetente, valamint 200, 255, 300 és 405 mg-os adagokban négyhetente. Az olanzapin plazma-koncentrációja mind a 2, mind a 4 hetes injekciózás során fennmaradt, a többszörös adagolás során az olanzapin akkumulálódott, koncentrációja a 2-3-szorosára nőtt, és hozzávetőleg 3 hónap adagolás

után elérte az egyensúlyi 'steady state' állapotot. A csúcs és minimum koncentrációk közötti fluktuáció átlagosan 51%-os volt a kétheti, és 75%-os a négyheti adagolás esetén. Az olanzapin maximális koncentrációja és a koncentráció-idő görbe alatti terület arányos volt a depó injekciók dózisaival. Az injekció beadását követően 4 nap múlva alakult ki a csúcskoncentráció, a fél életidő pedig közelítőleg 26 nap volt. Az olanzapin szájon át szedése esetén ezzel szemben a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő 6 óra, a fél-életidő pedig 29 óra. Általában elmondható, hogy a depó olanzapin esetén megfigyelhető átlagos egyensúlyi 'steady-state' koncentrációk megközelítőleg egyeztek az 5-20 mg/nap per os olanzapin alkalmazás esetén kialakuló plazma-koncentrációkkal.

Ha az olanzapin pamoát monohidrát kristályos só jelentősebb mennyiségű vérrel vagy plazmával kerül kapcsolatba, a só sokkal gyorsabban oldódik fel, ami nagy mennyiségű olanzapin felszabadulását eredményezi. Így véletlen befecskendezése az érhálózatba percekkel vagy legfeljebb órákon belül potenciálisan nagyon magas olanzapin plazma-koncentráció kialakulásához vezethet. Ez akkor fordulhat elő, ha az injekciós tű érbe vagy dús kapilláris hálóba hatol, vagy roncsolja ezeket. Az olanzapin pamoát ezen sajátosságának lényeges klinikai következményei vannak a posztinjekciós monitorozás vonatkozásában, ami a későbbiekben kerül leírásra.<sup>5</sup>

### **Klinikai vizsgálatok: hatásosság és biztonságosság**

Az 1. táblázat felsorolja azokat az olanzapin pamoáttal kapcsolatos klinikai vizsgálatokat, melyeket az US National Institutes of Health és a National Library of Medicine által közösen működtetett <http://www.clinicaltrials.gov> adatbázisban regisztráltak és/vagy az Eli Lilly által az FDA számára készített jelentésben bemutattak (28). Valamennyi vizsgálatot felnőtt személyeken végeztek.

#### **Akut kezelés**

Ennek az áttekintő tanulmánynak az elkészítéséig az olanzapin pamoáttal kapcsolatban csupán egyetlen hatásossági vizsgálatot publikáltak, ezt szkizofrén betegek akut epizódjának kezelésében végeztek (12). Ez egy nyolc hetes, fázis III-as vizsgálat volt, melyben 404 személyt randomizáltak, akik kettősvak módon, 1:1:1 arányban elosztva kaptak kéthetente 210 mg, vagy kéthetente 300

1. táblázat  
Klinikai vizsgálatok olanzapin pamoáttal

Klinikai vizsgálat gov azonosító	Eli Lilly azonosító	Hivatkozások	Időtartam	Vizsgálat felépítése	n	Olanzapin pamoát dózis	Viszonyító szer	Megjegyzés
NCT00088478	HGJZ	12,17,23,28	8 hét	Kettősvak, placebo-kontrollált, fix dózisu, farmakokinetikai, hatásossági főlényt és biztonságosságot elemző, III-as fázisu vizsgálat szkizofrén betegekkel	404 fő, randomizált	210 mg kéthetente, 300 mg kéthetente vagy 405 mg négyhetente	placebo	Végezték: USA, Horvátó. és Oroszo. Kezdés: 2004. jún. Befejezés 2005. ápr.
NCT00088491	HGKA	18,24,26,28	24 hét	Kettősvak, olanzapin-kontrollált, fix dózisu, a hatásosság fenntartásában non-inferioritást, a referencia adaghoz képest az olanzapin pamoát három terápiás dózisának szuperioritását, biztonságosságot és farmakokinetikai paramétereket elemző, fázis III-as vizsgálat szkizofrén betegekkel	1065 randomizált (1205 bevont) személy	45 mg négyhetente (referencia dózis), 405 mg négyhetente, 150 mg kéthetente vagy 300 mg kéthetente	per os olanzapin 10, 15 vagy 20 mg/hap	Végezték: Finno., Töröko. Kezdés: 2004. jún. Befejezés: 2006. okt.
NCT00088465	HGKB	15,21,28	4 év	Hosszú távú, nyílt, biztonságossági, hatékonysági és (részben) farmakokinetikai, fázis III-as vizsgálat olyan szkizofrén és szkizoaffektív betegekkel, akik korábban sikeresen teljesítették az olanzapin pamoát klinikai vizsgálatok (HGJZ, HGKA vagy LOBS) valamelyikét.	931 bevont személy	rugalmas dozírozás 45-től 405 mg-os dózisig, 2, 3 vagy 4 hetente adagolva	nem volt	Kezdés: 2004. aug., USA és nemzetközi vizsgálóhelyek. Jelenleg is folyik. Betegbevonás már nem történik.
NCT00320489	HGLQ	16,28	2 év	Randomizált, nyílt, fázis III-as, biztonságossági, hatékonysági és egészség kimeneteli vizsgálat szkizofrén betegeknel fenyegető relapszus esetén olanzapin pamoáttal vagy per os olanzapinnal	524 randomizált személy	150-405 mg négyhetente	per os olanzapin 5-20 mg/hap	Kezdés: 2006. ápr., USA és nemzetközi vizsgálóhelyek. Jelenleg is folyik. Betegbevonás már nem történik.

1. táblázat  
Klinikai vizsgálatok olanzapin pamoáttal (folyt.)

nincs	LOBE	19, 22, 28	24 hét	Nyílt, egyszeri és ismételt adagolású, biztonságossági és farmakokinetikai vizsgálat tünetileg stabilizált szkizofrén betegeknél	282 bevont személy	egyszeri dózis 50-450 mg, többszörös dózis: 100-405 mg 2 vagy 4 hetente	nem volt	befejeződött
nincs	LOBO	28	8 hét	Nyílt, biztonságosságot, farmakokinetikai jellemzőket és az olanzapin pamoát aktív metabolitjait kutató vizsgálat szkizofrén és szkizoaffektív betegeknél	9 bevont személy	300 mg-os injekció 2 hetente adva 4 alkalommal	nem volt	befejeződött
nincs	LOBS	28	7 hét	Nyílt, per os bevezetést követően rögzített sorrendű, párhuzamos elrendezésű vizsgálat, ami biztonságosságot, a részecskeméret megoszlását és a biológiai elérhetőség minőségét elemezte olanzapin pamoátnál gyors hatású intramuszkuláris és perorális olanzapinhoz viszonyítva, stabilizált állapotú szkizofrén és szkizoaffektív betegeknél	134 randomizált személy	egyszeri dózis: 405 mg	per os olanzapin: 5, 10, 15, 20 mg/nap, gyors hatású intramuszkuláris olanzapin 5 mg egyszeri dózisban	Befejeződött
nincs	HGJW	13, 28	24 hét	Nyílt, egykarú, biztonságosságot, hatásosságot és pozitron emissziós tomográfiával receptor telítettséget kutató vizsgálat szkizofrén betegeknél	14 bevont személy	300 mg-os injekció 4 hetente adva	nem volt	Befejeződött
nincs	LOAZ	28	egyszeri adás	Egészséges önkéntesek egyetlen alkalommal, nagyon alacsony dózisú olanzapin pamoátot kaptak	18 személy	10-40 mg	nem volt	Befejeződött
nincs	LOBQ	28	nem került közlésre	Egészséges önkéntesek kereskedelmi forgalomban lévő pamoát söt, hidroxizin pamoátot kaptak, hogy legyen viszonyítási információ a pamoiksav hatásával kapcsolatosan	6 személy	nem volt	nem volt	Befejeződött

mg, vagy négyhetente 405 mg olanzapin pamoátot, vagy placebót, minden kiegészítő per os antipszichotikus kiegészítés nélkül. A beválasztáshoz a mérsékelnél kifejezettebb tüneti súlyosságot követeltek meg, amit specifikus tünetbecslő skálák értékhatáraival definiáltak. A bevonáskor minden beteg kórházi bentfekvő volt, és a gyógyszer-kimosás időszakában, valamint a randomizálás utáni első két hétben is még hospitalizáltak kellett maradniuk. Az elsődleges kimeneteli mutató a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) skála összpontszám átlagos változása volt a kiindulástól a végpontig, és ez minden olanzapin csoportban szignifikánsan nagyobb lett a placebóval összehasonlítva. A javulás elválása a placebótól a 300 mg kétheti adagolású és a 405 mg négyheti adagolású csoportokban már a 3. naptól (a kiindulást követő első PANSS mérés időpontjában), míg a 210 mg-os kéthetes adagolású csoportban a 7. naptól kimutatható volt. Az általános klinikai javulás, amit a vizsgálat végi  $\leq 3$  CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) pontszámmal határoztak meg, valamennyi olanzapin pamoát csoportban magasabb volt, mint a placebo esetében. A benzodiazepin használat gyakoriságában és átlagos dózisaiban nem mutatkozott szignifikáns különbség a kezelési csoportok között, placebo mellett 78,6%-os, a különböző olanzapin pamoát csoportokban pedig 69,0-76,0%-os előfordulásról számoltak be. Az antikolinerg szer használat gyakoriságában és az alkalmazott átlagos dózisok tekintetében sem volt kimutatható szignifikáns különbség a csoportok között, a placebo csoportba randomizált betegek 8,2%-a, az olanzapin pamoáttal kezelt betegeknek pedig 5,0-12,3%-a kapott antikolinerg szert. További kategorikus kimeneti változók értékeit tüntettük fel a 2. táblázatban. A vizsgálat teljesítésére vonatkozó NNT érték az olanzapin pamoát csoportokban a placebohoz viszonyítva 7 és 11 között változott, és csak a 405 mg négyheti adagolású csoportban volt statisztikailag szignifikáns. A kiindulási PANSS értékek legalább 40%-os javulására vonatkozó NNT értékek a placebohoz viszonyítva 4 és 6 között voltak az egyes olanzapin pamoát csoportokban. A mellékhatások miatti kezelés megszakítások aránya minden csoportban alacsony volt.

A legmagasabb olanzapin pamoát dózisú (300 mg kétheti adagolású) csoportban a placebohoz viszonyítva szignifikánsan gyakoribb volt a szedáció és az étvágyfokozódás. Olanzapin pamoát

alkalmazása esetén placebohoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb volt mind az átlagos testsúlygyarapodás mértéke (3,2-4,8 kg, szemben a 0,3 kg-mal), mind a kiindulási értékhez képest legalább 7%-os testsúlygyarapodás előfordulása (23,6-35,4% a 12,4%-kal szemben). Továbbá az éhgyomri összesített koleszterin-szint vizsgálatvégi értékének a bevonáskori adathoz viszonyított átlagos változása minden olanzapin pamoát csoportban szignifikánsan kifejezettebb volt a placebo csoporthoz képest (+5,5-10,4 mg/dl, a -7,0 mg/dl értékkel szemben). Az éhgyomri triglicerid szintek változásában a 210 mg kétheti és a 405 mg négyheti adagolású csoportokban volt szignifikáns különbség kimutatható a placebohoz képest (26,3-30,3 mg/dl a 9,4 mg/dl értékkel szemben), a 300 mg kétheti adagolású csoportban (17,6 mg/dl) viszont nem.

#### *Az antipszichotikus válasz fenntartása*

Olanzapin pamoáttal stabil állapotú szkizofrén betegek körében elvégeztek egy kettős, randomizált klinikai vizsgálatot, mely azonban szakértők által bírált folyóiratban egyelőre nem került közlésre. A vizsgálatot számos más formában bemutatták, így pl. az FDA weboldalán elérhető dokumentumokban (28) és kongresszusi posztereken (18,24,26). A 8-hetes akut vizsgálattal szemben (12) ez a klinikai tanulmány az olanzapin pamoát fenntartó hatását tesztelte szkizofrén járóbetegek körében, 24 hetes követési időszak folyamán, szájon át szedett olanzapinhoz viszonyítva. Ez nem placebo-kontrollált vizsgálat volt, és teljes egészében az Egyesült Államokon kívül végezték. Az 1205 bevont beteg közül 1065-t randomizáltak, és 2:1:1:1:2 arányban osztották őket be 405 mg négyheti, 300 mg kétheti, 150 mg kétheti, 45 mg négyheti adagolású olanzapin pamoáttal, és (a randomizáció előtti stabilizálás során meghatározott) 10, 15 vagy 20 mg napi per os adagolású olanzapinnal kezelt terápiás csoportokba. A kétheti 150 mg, a négyheti 405 mg és a kétheti 300 mg-os terápiás adagokat úgy választották ki, hogy rendre megfeleljenek a napi 10 mg-os, 15 mg-os és 20 mg-os perorális olanzapin dózisoknak. Az olanzapin pamoát szubterápiás adagját (négyheti 45 mg) viszonyítási alapként választották a szer terápiás dózisaikhoz a hatásossági fölény elemzéséhez, és placebo-ekvivalensnek lehet tekinteni. Ahogy a fentebb ismertetett akut vizsgálatnál, úgy a randomizálás után itt sem engedélyeztek kiegészítő perorális antipszichotikus kezelést. Rando-

mizálásra azokat a betegeket ítélték alkalmasnak, akik nyílt (napi 10, 15 vagy 20 mg-mal végzett) per os olanzapin kezeléssel 4-8 hét óta egyensúlyban voltak. Randomizáláskor a PANSS összpontszám átlagos értéke 56 volt, tehát a vizsgált betegeknek csupán minimális tüneteik voltak. Két elsődleges kimeneteli mutatót is figyelembe vettek: az olanzapin pamoát három terápiás dózisánál a négyheti 45 mg-os adaggal szemben mutatott szuperioritás kimutatásához a tünetek fellángolásáig eltelt időtartamot, az olanzapin pamoát kétheti, összevonva tekintett 150 mg-os és 300 mg-os dózisainál a szájon át szedett olanzapinnal szembeni non-inferioritás teszteléséhez pedig a fenntartó kezelés 24 hete alatt bekövetkező exacerbációk arányát vették figyelembe. A tüneti exacerbációt vagy egyes pozitív tüneteknek (primer gondolkodászavar, hallucinációk, gyanakvás és szokatlan gondolatartalmak) a randomizációhoz viszonyított rosszabbodásával, vagy a pozitív pszichotikus tünetek rosszabbodása miatt kórházi felvétel szükségességével határozták meg. A hatásossági fölény elemzése során az olanzapin pamoát minden terápiás dózisa statisztikailag kedvezőbbnek mutatkozott a négyheti 45 mg-os adagnál a tünetek kiújulását megelőző időtartam hosszának tekintetében. Ez az eredmény összhangban volt a vizitenkénti PANSS összpontszám elemzése során tett megfigyeléssel, mely szerint a három terápiás olanzapin pamoát dózis hatásos volt a terápiás válasz fenntartására a vizsgálat 24 hetes időtartama alatt, míg a négyheti 45 mg-os adag mellett a PANSS pontszámok statisztikailag szignifikáns romlása volt megfigyelhető. Az összevonva elemzett kétheti 150 mg-os és 300 mg-os olanzapin pamoát adagok a non-inferioritást tesztelő analízis során nem mutatkoztak kedvezőtlenebbnek a per os olanzapin csoportnál a 24 hét folyamán exacerbáció nélküli esetek arányát tekintve (90% a depó, 93% a szájon át adagolás esetén). Emellett minden egyes terápiás dózisu olanzapin pamoát csoportra is kimutatható volt a non-inferioritást a per os olanzapinhoz viszonyítva a tünetek fellángolási arányának tekintetében. Egy további elemzés során a négyheti 405 mg adagolású csoport esetén kimutatható volt a non-inferioritás a per os olanzapinnal és az összevonva tekintett, kétheti depó adagokkal kezelt csoportokkal összehasonlítva. A kategorikus kimeneteli mutatók értékeit a 2. táblázatban tüntettük fel. A vizsgálat teljesítésére vonatkozó NNT érték a terápiás dózisu olanzapin pamoáttal és a per os olanzapinnal kezelt csoport-

okban az olanzapin pamoát négyheti 45 mg-os adagolású csoportjához viszonyítva 4 és 9 között volt. Ez összhangban volt a 24 hetes exacerbációmentességre vonatkozó, a terápiás dózisu olanzapin pamoáttal és per os olanzapinnal kezelt csoportok esetén az olanzapin pamoát négyheti 45 mg-os adagolású csoportjához viszonyított, 4 és 7 közötti NNT értékekkel. Az akut vizsgálatához hasonlóan a mellékhatások miatti kezelés megszakítások aránya minden csoportban alacsony volt.

### Dózisválasztás

Amint egy kongresszusi poszteren bemutatták (26), az olanzapin pamoát farmakokinetikai és hatásossági adatokat elemezték azzal a céllal, hogy a per os olanzapin dózisaikhoz illeszkedő adagokat még pontosabban meghatározzák, és hogy javaslatot tudjanak adni arra, hogy a betegek stabilizálásához szükséges per os dózistól függően melyik olanzapin pamoát dózist kellene alkalmazni (26). Ennek megvalósításához a 24 hetes fenntartó vizsgálatban részt vevő betegek 346 fős alcsoportjánál időszakosan meghatározták az olanzapin plazma-koncentrációját (18,24,26,28). Az olanzapin pamoát kétheti 150 mg-os, négyheti 405 mg-os és kétheti 300 mg-os adagjainál olyan 10-90 százalékpontos egyensúlyi, steady state plazma-koncentráció alakult ki (5-41, 8-51 és 7-73 ng/ml), mely hasonló a szájon át adagolt olanzapin 10, 15 és 20 mg/nap dózisaikhoz (13-48, 21-63 és 21-85 ng/ml); a depó kezelés mellett közelítőleg 3 hónap után alakult ki az egyensúlyi koncentráció. Továbbá, azoknál a betegeknél, akiket 10 mg/nap dózisu per os olanzapinnal stabilizáltak, és ezt követően, véletlenszerűen a négyheti 405 mg adagolású olanzapin pamoáttal kezelt csoportba kerültek, hozzávetőleg azonos visszaesési kockázat volt megfigyelhető, mint azok esetében, akik maradtak a 10 mg/nap per os dózison. Azoknál a betegeknél, akiket 15 vagy 20 mg/nap per os olanzapin adagokkal stabilizáltak, és ezt követően kétheti 300 mg adagolású olanzapin pamoáttal kezelt csoportba randomizáltak, alacsonyabb, vagy közel azonos visszaesési kockázat volt megfigyelhető a per os adagoláson maradt betegekhez viszonyítva. A 24 hét során relapszusba került betegek %-os aránya az alacsony 1,5% (ha 10 mg/nap per os olanzapinról kétheti 300 mg olanzapin pamoátra váltottak) és 18,1% (ha 20 mg/nap per os olanzapinról kétheti 150 mg olanzapin pamoátra váltottak) között volt. A pszichózis kiújulási kockázatának minimalizálása érdekében a szerzők a követ-

2. táblázat. Olanzapin pamoáttal szkizofrénia kezelésében végzett kettősvek, randomizált klinikai vizsgálatok

Klinikai vizsgálat gov azonosító	NCT00088478 (12,17,23,28)	NCT00088491 (18,24,26,28)
n (randomizált)	404	1065
Időtartam	8 hét	24 hét
Vizsgált terápiás karcok, vizsgálat teljesítésének aránya, erre vonatkozó NNT placebóval (vagy placebo-ekvivalenssel) szemben és a 95%-os megbízhatósági intervallum	Placebo (n=98), 57% Olanzapin pamoát 210 mg kéthetente (n=106), 68%, NNT 10 (n.s.) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente (n=100), 67%, NNT 11 (n.s.) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente (n=100), 72%, NNT 7 (4, 60)	Olanzapin pamoát 45 mg négyhetente* (n=144), 52,8% Olanzapin pamoát 150 mg kéthetente (n=140), 64,3%, NNT 9 (5, 825) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente (n=141), 75,9%, NNT 5 (3, 9) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente (n=318), 70,0%, NNT 6 (4, 14) Perorális Olanzapin 10, 15 vagy 20 mg/nap (n=322), 80,1%, NNT 4 (3, 6)
A javulás placebóhoz viszonyított időbeli megjelenése	Olanzapin pamoát 210 mg kéthetente: 7. nap Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 3. nap Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 3. nap	Nem vizsgálták
A vizsgálat végére a kiindulási PANSS értékek legalább 40%-os javulását mutatók aránya, NNT placebóval szemben és a 95%-os megbízhatósági intervallum	Placebo: 20,4% Olanzapin pamoát 210 mg kéthetente: 47,2%, NNT 4 (3, 7) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 48,0%, NNT 4 (3, 7) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 40,0%, NNT 6 (4, 15)	Nem vizsgálták
24 hét után is exacerbáció-mentesség, NNT placebo-ekvivalenssel szemben és a 95%-os megbízhatósági intervallum	Nem vizsgálták	Olanzapin pamoát 45 mg négyhetente: 69% Olanzapin pamoát 150 mg kéthetente: 84%, NNT 7 (4, 18) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 95%, NNT 4 (3, 6) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 90%, NNT 5 (4, 8) Perorális Olanzapin 10, 15 vagy 20 mg/nap: 93%, NNT 5 (4, 7)
A kezeléssel összefüggésben kialakult és a vizsgálat megszakításához vezető mellékhatások, NNT placebóval (vagy placebo-ekvivalenssel) szemben és a 95%-os megbízhatósági intervallum	Placebo: 5,1% Olanzapin pamoát 210 mg kéthetente: 2,8%, NNT 44 (n.s.) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 6,0%, NNT -112 (n.s.) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 4,0%, NNT 91 (n.s.)	Olanzapin pamoát 45 mg négyhetente: 4,2% Olanzapin pamoát 150 mg kéthetente: 5,0%, NNT -125 (n.s.) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 2,8%, NNT 76 (n.s.) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 3,1%, NNT 98 (n.s.) Perorális Olanzapin 10, 15 vagy 20 mg/nap: 2,5%, NNT 60 (n.s.)
A kiinduláshoz viszonyítva legalább 7%-os hízás, NNT placebóval (vagy placebo-ekvivalenssel) szemben és a 95%-os megbízhatósági intervallum	Placebo: 12,4% Olanzapin pamoát 210 mg kéthetente: 23,6%, NNT 9 (5, 102) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 35,4%, NNT 5 (3, 9) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 27,0%, NNT 7 (4, 26)	Olanzapin pamoát 45 mg négyhetente: 8,3% Olanzapin pamoát 150 mg kéthetente: 16,4%, NNT 13 (7, 205) Olanzapin pamoát 300 mg kéthetente: 20,7%, NNT 9 (5, 24) Olanzapin pamoát 405 mg négyhetente: 15,2%, NNT 15 (8, 130) Perorális Olanzapin 10, 15 vagy 20 mg/nap: 21,4%, NNT 8 (6, 15)

## 2. táblázat (folyt.)

A plazma koleszterin-szintjének változásai	Szignifikáns csoportkülönbségek voltak megfigyelhetők az éhgyomri össz-koleszterin szint átlagos változása tekintetében a kiindulástól a végpontig (olanzapin pamoát kétheti 210 mg adagja mellett: 8,2 mg/dl, kétheti 300 mg mellett: 5,5 mg/dl, négyheti 405 mg mellett: 10,4 mg/dl, szemben a placebo melletti 7,0 mg/dl értékkel).	Az éhgyomri össz-koleszterin szint és az éhgyomri LDL-koleszterin-szint emelkedése a négyheti 45 mg-os adaghoz képest minden terápiás dózisu olanzapin pamoát csoportban szignifikánsan nagyobb volt; nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a HDL-koleszterin-szint vizsgálatvégi értékének a kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásában a csoportok között; a koleszterin-szint értékek kategorikus változásainak elemzése semelyik időpontban nem mutatott csoportkülönbséget
A plazma triglicerid-szintjének változásai	Szignifikáns csoportkülönbségek voltak megfigyelhetők az éhgyomri triglicerid-szint változása tekintetében a kiindulástól a végpontig (olanzapin pamoát kétheti 210 mg adagja mellett: 26,3 mg/dl, négyheti 405 mg mellett: 30,3 mg/dl; szemben a placebo melletti -9,4 mg/dl értékkel). A kiindulási 150 mg/dl alatti triglicerid-szint 200-500 mg/dl közötti értékre emelkedése szignifikánsan gyakrabban fordult elő az olanzapin pamoát kétheti 210 mg-os (12,8%) és a kétheti 300 mg-os (14,3%) dózisa mellett a placebohoz viszonyítva (3,4%), ebben a tekintetben a NNT-értékek 11 és 10 voltak az említés sorrendjében.	Nem voltak megfigyelhetők szignifikáns csoportkülönbségek az éhgyomri triglicerid-szint vizsgálatvégi értékének a kiindulási adathoz viszonyított átlagos változása tekintetében. A triglicerid-szint értékek kategorikus változásainak elemzése azt igazolta, hogy a szérum szint kiindulási 150 mg/dl alatti értékről magasra emelkedése szignifikánsan több esetben fordult elő a kétheti 300 mg-os adagolású csoportban (26%) a 405 mg négyheti (9%), a 150 mg kétheti (5%) és a 45 mg négyheti adagolású (4%) csoportokhoz képest. (Ebben a tekintetben a NNT-értékek 6, 5 és 5 voltak az említés sorrendjében).
A plazma glukóz-szintjének változásai	Az éhgyomri vércukor-szint átlagos változása a kiindulástól a végpontig nem különbözött szignifikánsan a terápiás csoportok között.	Az éhgyomri vércukor-szint átlagos változása a kiindulástól a végpontig nem különbözött szignifikánsan a terápiás csoportok között; Az éhgyomri vércukor-szint értékek kategorikus változásainak elemzése semelyik időpontban nem mutatott csoportkülönbséget.
Extrapiramidális mellékhatások	A vizsgálat kezdetekor minden csoportban alacsony volt az extrapiramidális tünetek előfordulása, és vizsgálat végén sem a Simpson-Angus, sem a Barnes Akathisia, sem az AIMS skálákkal a kiinduláshoz képest kimutatott csoportkülönbség nem volt klinikailag jelentős.	A vizsgálat kezdetén, és a vizsgálat során végig alacsony volt minden csoportban az extrapiramidális tünetek előfordulása, sem a Simpson-Angus, sem a Barnes Akathisia, sem az AIMS skálákkal elemzett változások tekintetében nem volt kimutatható szignifikáns csoportkülönbség; nem voltak statisztikai különbségek a kezelés következtében kialakult extrapiramidális tünetek tekintetében sem
A plazma prolaktin-szint változásai	Nem került közlésre.	A prolaktin-szint emelkedése a négyheti 45 mg-os adaghoz képest minden terápiás dózisu olanzapin pamoát csoportban szignifikánsan nagyobb volt; a dózis emelkedésével a prolaktin-szint átlagos változása is növekedett.

\* Az olanzapin pamoát négyhetente 45 mg adagban szubterápiás dózisu és placebo-ekvivalensnek tartható.

n.s.: nem szignifikáns a NNT (a 95%-os megbízhatósági intervallum a végtelenbe tart); NNT (Number Needed to Treat); kezelendő esetszám; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

kező átváltási stratégiákat javasolták: a 10 mg/nap per os olanzapinnal stabilizált betegeknél kezdés kétheti 210 mg vagy négyheti 405 mg olanzapin pamoát adagokkal, majd, ha klinikailag indokolt, két hónap múltán a betegeknél mérlegelni lehet a fenntartó adag csökkentését kétheti 150 mg vagy négyheti 300 mg-os adagokra; a 15 mg/nap per os olanzapinnal stabilizált betegeknél kezdés kétheti 300 mg olanzapin pamoát adaggal, majd, ha klinikailag indokolt, két hónap múltán a betegeknél mérlegelni lehet a fenntartó adag csökkentését kétheti 210 mg vagy négyheti 405 mg-os adagokra; a napi 20 mg perorális olanzapin adaggal stabilizált betegeknél a javasolt kezdő és fenntartó dózis kétheti 300 mg olanzapin pamoát. Ezek a javaslatok összhangban állnak annak a 6 hónapos, több központban végzett, nyílt vizsgálatnak az adataival, mely során 14 korábban (átlagosan 15 mg/nap dózissal) szájon át adott olanzapinnal stabilizált, szkizofréniával vagy szkizoaffektív zavarral diagnosztizált betegnél négyheti 300 mg adagolású pamoát depó készítményre váltottak, és közben az olanzapin D2-receptorokat telítető képességét elemezték (13). A striatális D2-receptorok [11C]-racloprid pozitron emissziós tomográfiával mért telítettsége per os olanzapin (5-20 mg/nap dózissal) mellett 69%, olanzapin pamoát mellett a 'steady state'-szint kialakulásakor 50% volt (a farmakokinetikai görbe minimumján). Egy kezdeti csökkenést követően az olanzapin pamoát alkalmazásakor 6 injekció után a receptor telítettség visszatért a per os adagolás mellett kialakult szint 84%-ára, és a 6 hónapos vizsgálati időszak végére az olanzapin pamoát kezelés közelítőleg 60% vagy afölötti átlagos D2-receptor telítettséget eredményezett. A plazma olanzapin koncentrációja és a D2-receptorok telítettsége között szignifikáns korreláció volt megfigyelhető. A szerzők az első néhány injekciós ciklus idejére perorális kiegészítő olanzapin terápiát, vagy más dozírozási stratégiát tartanak szükségesnek a megfelelő terápiás válasz fenntartásához. Másrészt, annak ellenére, hogy az olanzapin pamoát akut hatásosságát és a terápiás válasz fenntartását vizsgáló kettősvak, randomizált klinikai tanulmányok során nem engedélyeztek perorális antipszichotikus kiegészítő terápiát, mégis kedvező hatásossági eredményeket mutattak ki.<sup>6</sup>

### *Metabolikus következmények*

Egy kongresszusi poszteren a 24 hetes vizsgálat adatai (18,24,26,28) alapján mutatták be az olan-

zapin pamoát terápiás adagjai (kétheti 150 mg, kétheti 300 mg, négyheti 405 mg; n = 599) mellett megfigyelt metabolikus változásokat a szájon át szedett gyógyszerformához (n = 322) viszonyítva (24). A metabolikus paraméterek [testsúly, test tömeg index (BMI), éhgyomri glukóz- és lipid-szintek] átlagos és kategorikus változásait a randomizáció idejétől vizsgálták. A testsúly, a glukóz- és a legtöbb lipid-szint nem különbözött szignifikánsan a terápiás csoportok között. A testsúly időbeli változásának mintázata hasonló volt, és a vizsgálat végén nem különbözött szignifikánsan a depóval és a szájon át szedett olanzapinnal kezelt csoportokban (+1,0 kg és +1,3 kg). A vizsgálat kezdetekor már túlsúlyos (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) betegek között az átlagos testsúly további szignifikáns növekedése csak a per os készítményt szedők esetén volt megfigyelhető (+1,7 kg a -0,3 kg-hoz képest). Ezzel szemben az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-koleszterin szignifikánsan kisebb mértékben csökkent az olanzapin pamoáttal kezelték között a per os olanzapint szedőkhöz viszonyítva (-1,5 mg/dl a -6,4 mg/dl-hez képest). A mellékhatásként jelentett testsúlynövekedés tekintetében a kezelési csoportok között szignifikáns különbség nem volt kimutatható, emellett a diabéteszhez és diszlipidémiához köthető mellékhatások előfordulása is mindkét csoportban alacsony volt, és nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. A depó készítményhez viszonyítva a szájon át szedett olanzapin esetén a NNT értékek (statisztikailag ugyan nem, de) klinikailag potenciálisan szignifikánsan kedvezőtlenebb változásokat jeleztek a kiindulási értékhez viszonyított legalább 7%-os mértékű testsúlygyarapodás (NNT: 22), az éhgyomri glukóz 100 mg/dl alatti értékről legalább 126 mg/dl szintre emelkedése (NNT: 111), az éhgyomri triglicerid 150 mg/dl alatti értékről legalább 200 mg/dl szintre emelkedése (NNT: 59), az éhgyomri teljes koleszterin 200 mg/dl alatti értékről legalább 240 mg/dl szintre emelkedése (NNT: 250), az éhgyomri LDL 100 mg/dl alatti értékről legalább 160 mg/dl szintre emelkedése (NNT:  $\infty$ ), valamint az éhgyomri HDL-koleszterin legalább 40 mg/dl értékről 40 mg/dl alá csökkenése (NNT: 17) tekintetében.

Az olanzapin pamoát hosszú távú biztonságosságával kapcsolatban egy 931 beteg bevonásával kezdett, jelenleg is folyó, nyílt vizsgálatból (15, 21,28) származó adatok állnak rendelkezésre, amelyet olyan betegek körében szerveztek, akik teljesítették az olanzapin pamoát korábbi rando-

mizált, kontrollált klinikai vizsgálatait. Ebben a kiterjesztett vizsgálatban minden beteget az olanzapin pamoát rugalmasan választható, közelítően 2-4 hetenkénti dózisaival kezelnek. 2008 júliusában poszteren mutatták be a vizsgálat (160 hetes) időközi adatait (21), ekkorra a betegek 39,6%-a szakította meg a vizsgálatot, a legáltalánosabb okok a beleegyezés visszavonása (20,1%), mellékhatások jelentkezése (6,3%) és a követés során a kapcsolat elvesztése (5,6%) voltak. A páciensek legalább 5%-ánál jelentkező mellékhatások a testsúlynövekedés, az inszomnia, a szomnolencia, a szorongás, a fejfájás és a nasopharyngitis voltak. A testsúly átlagos változása +1,4 kg volt,  $\geq 7\%$ -os testsúlygyarapodást a betegek 28,1%-a tapasztalt. Az éhgyomri glukóz 100 mg/dl alatti értékről legalább 126 mg/dl szintre emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 4,7%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött, összesített koleszterinszint 200 mg/dl alatti értékről 200 és 240 mg/dl közé emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 29,6%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött, összesített koleszterin-koncentráció 200 mg/dl alatti értékről 240 mg/dl vagy ennél magasabb szintre emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 5,2%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött LDL-koleszterin 100 mg/dl alatti értékről 100 és 160 mg/dl közé emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 47,7%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött LDL-koleszterin 100 mg/dl alatti értékről 160 mg/dl vagy ennél magasabb szintre emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 3,1%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött HDL-koleszterin 40 mg/dl vagy a feletti értékről 40 mg/dl alatti szintre csökkent bármikor a követési időszak során a betegek 23,1%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött triglicerid 150 mg/dl alatti értékről 150 és 200 mg/dl közé emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 19,5%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött triglicerid 150 mg/dl alatti értékről 200 mg/dl vagy ennél magasabb szintre emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 11,9%-ánál. Az alkalomszerűen ellenőrzött triglicerid 150 mg/dl alatti értékről 500 mg/dl vagy a fölötti szintre emelkedett bármikor a követési időszak során a betegek 0,4%-ánál.

Egy vizsgálóhely olanzapin pamoáttal kezelt betegekkel kapcsolatos nyílt vizsgálatról számolt be egyszerűs poszteren (20). Tizenkét beteget egymást követően vontak be a vizsgálatba, a kezdő olanzapin pamoát dózis kéthetente 300 mg

volt, és 3 éven át követték őket. Két betegnél a dózist négyheti 405 mg-ra csökkentették. A pszichopatológia szignifikáns javulásáról számoltak be. Bár a testsúlygyarapodás mértéke a betegek jelentős részénél meghaladta a kiindulási érték 7%-t (3 év alatt a betegek 42%-ánál), hasonló számú betegnél csökkent a kiindulási érték 7%-val a testsúly (szintén 42%-nál a 3 év alatt). Arról nem számoltak be, hogy a testsúlycsökkenést tapasztaló betegek bármelyikénél alkalmaztak-e valamilyen testsúlykezelési módszert.

### *Posztinjekciós szindróma*

Az olanzapin pamoát klinikai vizsgálatai során kis számban a posztinjekciós delírium szedációs szindrómának (PDSS) nevezett mellékhatást<sup>2</sup> figyelték meg a betegek közelítőleg 1%-ánál, ami a gyógyszeradag egy részének intravaszkuláris térbe fecskendezésével állhatott kapcsolatban (25, 28). Ezek az esetek azt eredményezték, hogy az FDA kezdetben nem hagyta jóvá az olanzapin pamoát alkalmazását (33). Habár a 2008 február 6-i meghallgatáson az FDA pszichofarmakológiai tanácsadó testülete (Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee) úgy szavazott, bizonyos körülmények között az olanzapin pamoát elfogadhatóan biztonságos és hatásos lehet felnőtteknél a szkizofrénia akut exacerbációjának terápiájában és a fenntartó kezelésben, egy újabb PDSS<sup>2</sup> esetről adtak hírt, ahol a túlzott szedáció az injekció beadása után 3-5 órával kezdődött, miközben az összes korábbi esetben a túlzott szedáció az injekciót követően 3 órán belül kialakult (33).

Az olanzapin pamoáttal kapcsolatos lezárt és a még folyamatban lévő vizsgálatok (8 tanulmány  $n=2058$  fő) biztonságossági adatainak összevonásával, és egy az olanzapin pamoáttal ( $n=306$ ) placebo injekcióhoz ( $n=98$ ) hasonlító vizsgálat eredményeinek elemzésével értékelték az injekció kiváltotta helyi reakciókat minden olanzapin pamoáttal kezelt betegnél, és az eredményeket egy áttekintő poszteren mutatták be (25). Az összes olanzapin pamoáttal kezelt beteg 8%-ában alakult ki valamiféle helyi reakció. A placebo-kontrollált vizsgálatban az előfordulási gyakoriság 3,6% volt olanzapin pamoát és 0,0% placebo adás esetén (NNT 28). 2008. május 31-ig, több mint 40.000 injekció beadását követően 28 betegnél 29 alkalommal, azaz az injekciók 0,07%-ban fordult elő PDSS<sup>2</sup>. A 28 betegnél a PDSS<sup>2</sup> az olanzapin túl adagolásnak megfelelő tünetek formájában jelentkezett; szedáció, szédülés, konfúzió, elkent be-

széd, járászavar, gyengeség vagy tudatzavar alakult ki. A tünetek 0-300 perccel az injekciót követően jelentek meg (átlagosan 48 perc múlva, a középpérték 25 perc volt). A PDSS<sup>2</sup> esetek hozzávetőleg 80%-a a beadást követően 1 órán belül fejlődött ki, 17%-a 1 és 3 óra között, és 3%-a (egy eset) 3 óránál később. Magatehetetlenség az injekcióadást követően 10-300 perc között bontakozott ki (az átlagérték 78 perc, a középpérték 60 perc volt). Habár az esetek többségénél a súlyosságot enyhének minősítették, progresszió is előfordult. A PDSS<sup>2</sup> jellemzően enyhébb tünetekkel kezdődik, később a tünetek száma és/vagy súlyossága fokozódhat. A kezdeti tünetek között nem szükségszerű a szedáció vagy a delírium megjelenése, hanem a szindróma kezdődhet gyengeségérzéssel, szédüléssel, ingerlékenységgel vagy általános rossz közérzettel, mielőtt szedációig és/vagy delíriumig mélyülne. Fontos megjegyezni, hogy PDSS<sup>2</sup> bármelyik injekció után előfordulhat, ahogy a megfigyelt esetek is az első és a 66. beadás között akár melyik injekció kapcsán kialakulhattak. Egyetlen PDSS<sup>2</sup> során sem romlottak klinikailag jelentős mértékben a vitális paraméterek, sem ortosztatisz hipotenzió, sem ritmuszavarok, sem kardiorespiratorikus depresszió nem alakult ki; két betegnél tapasztaltak klinikailag szignifikáns mértékű vérnyomás emelkedést, ami antihipertenzívum adására rendeződött. Az együtt adott gyógyszerek, vagy más szer jelenléte és a PDSS<sup>2</sup> előfordulása között nem találtak kapcsolatot. A PDSS<sup>2</sup> kialakulása során a betegek 79% volt hospitalizálva, és a kezelés az egyszerű megfigyeléstől a támogató orvosi ellátásig terjedt, két esetben profilaktikus lélegeztetés is történt. Minden beteg maradéktalanul rendbe jött, a rendeződéshez szükséges idő 1,5-től 72 óráig terjedt. Az eset után a betegek hozzávetőleg 70%-ánál folytatták az injekciós kezelést.

A PDSS<sup>2</sup> időnkénti előfordulásának magyarázata feltehetőleg kapcsolatban van azzal, hogy az olanzapin pamoát jobban oldódik vérben, mint az izomban. Úgy gondolják, hogy az intramuszkuláris injekcióval járó részleges érpályába fecskendezés révén vagy érsérülés (szakadás vagy átszúrás) esetén, vagy az injekció helyén kialakuló bővebb vérzések fordulhat elő a jelentősebb vérmennyiséggel való fokozottabb érintkezés. Ekkor az olanzapin pamoát adagjának egy része gyorsan felszabadulhat, ennek megfelelően PDSS<sup>2</sup> esetén a várhatóanál magasabb szisztémás olanzapin koncentrációkat mértek. Úgy tűnik, a PDSS<sup>2</sup> potenciális

kockázata minden egyes injekció alkalmával fennáll, függetlenül attól, hogy korábban hány injekciót kapott eseménymentesen a beteg.

Az olanzapin pamoát szokásos adagolása során valószínűleg nem fordul elő, hogy az olanzapin hirtelen csúcsmennyiségben szabaduljon fel. Ezt a lehetőséget egy az olanzapin pamoát korábbi klinikai vizsgálatait teljesített, szkizofrénia és szkizoaffektív zavar diagnózisú betegek bevonásával végzett, hosszú távú, nyílt, biztonságossági és hatékonysági tanulmány részeként lebonyolított, speciális farmakokinetikai kiegészítő vizsgálatban tesztelték (15,28). Tíz betegnél 300 mg olanzapin pamoát beadását közvetlenül megelőzően, majd 5, 10, 15, 30 és 45 perc, továbbá 1, 2, 4, 6 és 8 óra múlva sorozat vérvétel történt. Az injekciót követően az olanzapin koncentrációja lényegében változatlanul az injekciót megelőző szinten maradt.

Olanzapin pamoát alkalmazás esetén a helyes injekciós technikára és posztinjekciós obszervációs időszakokra is kiterjedő speciális óvintézkedések betartása javasolt<sup>5</sup> (25). Az injekciós technikával kapcsolatosan javasolt a fecskendőt hozzávetőleg 5 másodpercig visszahúzni, hogy megbizonyosodhassunk róla, nem látható benne vér, és hogy ne folytassuk az injekciózást, ha vért észlelünk. Utóbbi esetben a fecskendőt ki kell dobni, új injekciót kell összeállítani, és azt az ellenkező oldalra, ventrogluteális területre, a farizomba mélyen kell beadni, hogy csökkenjen a nagy idegek és erek elérésének veszélye.<sup>5</sup> A további kockázatcsökkentő javaslatok között szerepel, hogy az orvos minden egyes injekció után legalább 3 órán át obszerválja a beteget az egészségügyi ellátó helyen a PDSS tünetekre figyelve, továbbá legyen valaki, aki a megfigyelési időszakot követően úti céljához kíséri, valamint, hogy emlékeztessék a beteget, hogy az injekció napján ne vezessen autót, ne dolgozzon géppel, és figyeljen a posztinjekciós mellékhatás tüneteire, hogy szükség esetén segítséget kérhessen<sup>5</sup> (25).

### **Összevetés más depó készítményekkel**

Az olanzapin pamoátot más depó antipszichotikummal közvetlenül összehasonlító vizsgálat ez ideig nem került közlésre. Azonban az olanzapin pamoátot és a mikroszférás risperidont megkísérelték összehasonlítani egykaros, nyílt vizsgálataik teljesítési arányai alapján, azt feltételezve, hogy a vizsgálati kezelést sikeresen végig folytatók aránya a kezelés hatékonyságának közvetett mutatója

(27). Az egyik összehasonlításban, amely a bevonáskor hasonló kezelési-és csoport-sajátosságokkal jellemezhető betegpopulációkkal végzett vizsgálatok összevetésével történt, a 12 hónapos teljesítési arány az olanzapin pamoát esetén 81,5%, a mikroszférás risperidon esetén 47,0% volt (NNT 3). A második összehasonlítás az összes publikált beteg adataira épült, a 12 havi teljesítési arányok az olanzapin pamoát és a mikroszférás risperidon esetén 72,9%, illetve 59,1% voltak (NNT 8). Egyetlen mikroszférás risperidont tesztelő vizsgálatban sem voltak kedvezőbbek a 12 hónapos teljesítési arányok annál, amit az olanzapin pamoát mellett tapasztaltak. Azonban a vizsgált betegcsoportok és a vizsgálatok felépítésének különbözőségei is magyarázhatja ezeket az eredményeket. Kívánatos lenne a két depó gyógyszert közvetlenül összehasonlító, kontrollált vizsgálat.

### **Érdemes-e használni az olanzapin pamoátot?**

A hosszú hatású, injekciós, depó antipszichotikumok garantált beviteli módot kínálnak, ami kiküszöböli a leplezett gyógyszerkihagyás lehetőségét, pl. a nyelv alá rejtést (amikor titokban nem nyeli le a beteg a gyógyszert, és később kiköpi). Ha a beteg nem jön el az esedékes injekcióra, az együttműködés hiánya gyorsan azonosíthatóvá válik, és gyorsan megtehető további kísérletek a beteg elérésére. Az antipszichotikumok terápiás dózisának állandó biztosításával fokozódik a terápiás hatás fenntartása, és a relapszusok megelőzhetők vagy késleltethetők.

Az olanzapin pamoátról kimutatták, hogy hatásos az akut állapotú betegek kezelésében (12), hatása a pszichopatológiai mutatókon per os kiegészítő antipszichotikus kezelés nélkül is már a harmadik kezelési napon elválnak a placebótól. Az antipszichotikus válasz fenntartásában szintén hatásosnak bizonyult az olanzapin pamoát. Kettő vagy négyhetes időközönként adható, és nem kell hűtve tárolni.

Az olanzapin pamoát biztonságossági profilja megegyezik a per os olanzapinéval. Ez igaz mind a kedvező aspektusokra (extrapiramidális mellékhatásokat kiváltó potenciálja alacsony), mind a kedvezőtlen metabolikus profilra (testsúlynövekedéssel, lipid eltérésekkel és inzulin rezisztenciával kapcsolatos potenciálja magas) (11,34). A metabolikus tényezők monitorozása továbbra is szükséges.

Az olanzapin pamoát járulékos kockázatai közé tartoznak az injekció helyi reakciói. Az injekcióhoz köthető helyi mellékhatást tapasztaló betegek többsége a tünetet enyhének minősítette, és ezek előfordulási gyakorisága a haloperidol decanoat esetén megfigyelthez hasonló (28). Azonban a PDSS<sup>2</sup> lehetősége komolyabb aggodalomra ad okot. A legnagyobb potenciális kockázatot az jelenti, hogy ezek a tünetek a betegnél egy nem biztonságos helyzetben jelentkeznek, például autóvezetés vagy gép üzemeltetése közben. Emiatt kötelező az előzőekben részletezett kockázatkezelési terv alkalmazása<sup>5</sup> annak érdekében, hogy csökkenjen a balesetek veszélye. A klinikai személyzet általi felügyelet szükségessége az olanzapin pamoát használatát olyan betegekre korlátozhatja, akik járóbeteg-szakellátásban, nappali kórház vagy részleges hospitalizációs programban vesznek részt, vagy osztályon fekvők.

Az előnyöket és kockázatokat mérlegelve az olanzapin pamoát azoknak a betegeknek lehet a legkedvezőbb, akiknek az anamnéziséből ismert, hogy jól reagálnak az olanzapinra, és a depó készítmény segítheti az együttműködésük fenntartását. Azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak olanzapint, megfontolt dolog először felmérni az antipszichotikus hatást per os készítménnyel.<sup>5</sup>

A jelenleg elérhető adatok értékét korlátozza, hogy egyetlen kivétellel (12) egyik kontrollált hatásossági vizsgálatot sem publikálták szakértők bírálta folyóiratban. Habár az olanzapin pamoát és a per os olanzapin általános hatásossági és biztonságossági profilja megegyezik, az olanzapin pamoátot közvetlenül más per os antipszichotikummal összehasonlító adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. Továbbá, az olanzapin pamoátot más elérhető depó készítménnyel összehasonlító kontrollált vizsgálatok hiányában nem tudhatjuk, hogy az olanzapin pamoátnak az exacerbációk, relapszusok és/vagy hospitalizációk megelőzésében van-e előnye a mikroszférás risperidonhoz vagy az első generációs depó készítményekhez viszonyítva.

Generikus olanzapin már több országban is elérhető, ami az olanzapin alternatív depó készítményeinek kifejlesztését is ösztönözheti, beleértve a mikroszférás készítményt is (14). Hogy ezek valaha is kereskedelmi forgalomba kerülnek-e, nem tudhatjuk.

**Következtetések**

Az olanzapin pamoát kétheti 210 mg, négyheti 405 mg és kétheti 300 mg adagjaival történő kezelés hatásosnak tűnik heveny állapotú szkizofrén betegeknek, per os kiegészítő antipszichotikus kezelés nélkül is, hatása a pszichopatológiai mutatókon magasabb dózisoknál már a harmadik kezelési naptól elválnak a placebótól. Az antipszichotikus válasz fenntartásában szintén hatásosnak bizonyult az olanzapin pamoát kiegészítő, szájon át alkalmazott antipszichotikus gyógyszerelés nélkül, kettő vagy négyhetes adagolási lehetőséggel. Az olanzapin pamoát általános biztonságossági profilja hasonlít a per os olanzapinéra, hasonló gyakorisággal okoz extrapiramidális mellékhatásokat (ritkán), valamint testsúlynövekedést és metabolikus hatásokat (gyakran). Azonban van egy kis, további, járulékos kockázata a PDSS<sup>2</sup>-nek is, ami az injekciók 0,07%-nál, a betegek 1,4%-ban fordult elő. Ez a tünet együttes a per os olanzapin túl adagolásra emlékeztet, és a beteg egészségügyi személyzet általi, az injekció beadását követő 3 órán át tartó megfigyelését is tartalmazó kockázatkezelési terv alkalmazását teszi szükségessé. Az

**A fordító jegyzetei**

- 1 Az olanzapin pamoát 2008. dec. 15-én „ZypAdhera” néven forgalombahozatali engedélyt kapott az Európai Unió gyógyszer-törzskönyvezési hatóságától (EMA).
- 2 A tünetcsoport megnevezése a Magyarországon is érvényes olanzapin pamoát/ ZypAdhera gyógyszer alkalmazási előírás szerint: posztinjekciós szindróma.
- 3 Magyarországon az érvényes gyógyszer alkalmazási előírás szerint a készítmény hatóanyaga risperidonum liofilizált por.
- 4 E helyen a szerző az Amerikai Egyesült Államok gyógyszer-törzskönyvezési hatósága (FDA) által adott engedélyeket sorolja fel. Magyarországon az olanzapin / Zyprexa nem rendelkezik hatósági javallattal bipoláris depresszió kezelésére sem önmagában, sem kombinációban fluoxetinnel.
- 5 Erre vonatkozóan lásd a ZypAdhera érvényes Alkalmazási előírását is!
- 6 A ZypAdhera Alkalmazási előírása útmutatást tartalmaz arra nézve, hogy olanzapin pamoátra történő átállítás során milyen adagolási sémát javasolt követni.

**HIVATKOZÁSOK**

1. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542–50.
2. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescoufflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 437–52.
3. Law MR, Soumerai SB, Ross-Degnan D, Adams AS. A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophre-

- nia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 47–53.
4. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 886–91.
5. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalization in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 32. doi:10.1186/1471-244X-8-32.
6. Möller HJ. Long-acting injectable risperidone for the treatment of

olanzapin pamoát azoknál a betegeknek lehet megfontolásra érdemes, akik anamnéziséből ismert, hogy kedvezően reagálnak az olanzapinra, de az együttműködésük nehezített.

Levelezés:

Leslie Citrome

Nathan Kline Institute for Psychiatric Research,  
140 Old Orangeburg Road, Orangeburg, NY  
10962 USA

Tel.: 1 845 398 5595 Fax: 1 845 398 5483

Email: citrome@nki.rfmh.org

Int J Clinical Practice, 2009, 63, 1:140-150

Fordította: Dr. Szendi István, SZOTE

Jelen áttekintő közlemény a Lilly Hungária Kft. támogatásával jelent meg.

OLA 09-09-01

A promóciós anyag lezárásának időpontja: 2009.09.01.

Levelezési cím:

Dr. Tóth Ágoston

Lilly Hungária Kft. Orvosi Osztály  
1075 Bp. Madách u. 13-14.

Email: toth\_agoston@lilly.com

- an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–97.
10. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol* 2005; 6 (Suppl.): 102–9.
  11. Eli Lilly and Company. Zyprexa Olanzapine Tablets, Zyprexa Zydis Olanzapine Orally Disintegrating Tablets, Zyprexa IntraMuscular Olanzapine for Injection. <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf> (accessed October 2007).
  12. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 790–9.
  13. Mamo D, Kapur S, Keshavan M et al. D2 receptor occupancy of olanzapine pamoate depot using positron emission an open-label study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 298–304.
  14. Nahata T, Saini TR. Optimization of formulation variables for the development of long acting microsphere based depot injection of olanzapine. *J Microencapsul* 2008; 25: 426–33.
  15. Eli Lilly and Company. Open-Label Study of Intramuscular Olanzapine Depot in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (HGKB). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00088465. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088465> (accessed July 2008).
  16. Eli Lilly and Company. Olanzapine Pamoate Depot Versus Oral Olanzapine on Treatment Outcomes in Outpatients With Schizophrenia (HGLQ). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00320489. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00320489> (accessed July 2008).
  17. Eli Lilly and Company. Comparison of intramuscular olanzapine depot with placebo in the treatment of patients with schizophrenia (HGJZ). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00088478. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088478> (accessed July 2008).
  18. Eli Lilly and Company. Comparison of Intramuscular Olanzapine Depot to Oral Olanzapine and low-Dose Depot in Patients With Schizophrenia (HGKA). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00088491. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088491> (accessed July 2008).
  19. Kurtz D, Bergstrom R, McDonnell DP, Mitchell M. Pharmacokinetics (PK) of multiple doses of olanzapine long acting injection (OLAI), an intramuscular (IM) depot formulation of olanzapine (OLZ), in stabilized patients with schizophrenia [abstract]. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 288S.
  20. Horne RL. Long Term Open Label Study of Olanzapine Pamoate: Efficacy and Effect on Weight [Abstract]. *New Research Abstracts*, 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 3–8 May 2008 Poster presentation NR5–117. Arlington, Virginia, USA: American Psychiatric Association, May 2008. <http://www.psychiatry.org/Departments/EDU/Library/APAOfficialDocumentsandRelated/AbstractsAPAMeetings/2008NewResearchAbstracts.aspx> (accessed August 2008).
  21. Detke HC, McDonnell DP, Andersen SW, Watson SB. 160-week interim results from an open-label extension trial of olanzapine long-acting injection [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 151.
  22. Detke HC, McDonnell DP, Kane JM, Naber D, Sethuraman G, Lin D. Olanzapine long-acting injection for the maintenance treatment of schizophrenia: a 24-week, randomized, double-blind trial [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 151–2.
  23. Detke HC, McDonnell DP, Lauriello J, Lambert T, Andersen SW, Lin D. Olanzapine long-acting injection: An 8-week double-blind, randomized, placebo-controlled study in acutely-ill patients with schizophrenia [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 152.
  24. Gulliver A, McDonnell DP, Kryzhanovskaya LA, Zhao F, Detke HC, Feldman PD. Comparison of metabolic parameters during treatment for schizophrenia with olanzapine intramuscular longacting injection versus olanzapine oral formulation [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 152.
  25. Gulliver A, McDonnell DP, Sorsaburu S et al. Injection-related adverse events observed with olanzapine long-acting injection [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 152.
  26. Gulliver A, Detke HC, McDonnell DP, Bergstrom RF, Lin D. Olanzapine long-acting injection: Pharmacokinetic and dose correspondence data relative to oral olanzapine [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 152–3.
  27. Ascher-Svanum H, Montgomery W, Broabic A et al. Treatment completion rates of olanzapine and risperidone in long acting injectable formulations for the treatment of schizophrenia: a comparison of single arm open-label studies [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (Suppl. 1): 161–2.
  28. Eli Lilly and Company. Zyprexa Olanzapine Pamoate (OP) Depot, Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Briefing Document, 3 January 2008. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4338b1-03-Lilly.pdf> (accessed August 2008).
  29. Zhang J. Clinical Review NDA 22-173, Olanzapine Pamoate Depot, 4 January 2008. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4338b1-01-FDA.pdf> (accessed August 2008).
  30. Citrome L. Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 412–9.
  31. Citrome L, Kantrowitz J. Antipsychotics for the treatment of schizophrenia: likelihood to be helped or harmed, understanding proximal and distal benefits and risks. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1079–91.
  32. Wagstaff AJ, Easton J, Scott LJ. Intramuscular olanzapine: a review of its use in the management of acute agitation. *CNS Drugs* 2005; 19: 147–64.
  33. Eli Lilly and Company. FDA Issues Not-Approvable Letter for Lilly's Zyprexa Long-Acting Injection (LAI) for Schizophrenia Treatment, 28 February 2008. <http://newsroom.lilly.com/ReleaseDetail.cfm?ReleaseID=296550> (accessed August 2008).
  34. Kantrowitz J, Citrome L. Olanzapine: review of safety. *Expert Opin Drug Saf* 2008 (in press). Paper received August 2008, accepted Aug.