
Bytte fra klorzapin til olanzapin – er effekten den samme?

KOMMENTAR

ERIK POMP

Email: erik.pomp@haukeland.no
Regionalt Legemiddelinformasjons-senter
Helseregion Vest
RELIS Vest/LKB
Haukeland Sykehus
Postboks 1
5021 Bergen

Regionalt legemiddelinformasjons-senter Helseregion Vest (RELIS Vest) mottok en henvendelse fra legemiddelkomiteen ved et psykiatrisk sykehus om overgang fra behandling med klorzapin til olanzapin hos pasienter med schizofreni. Senteret ble bedt om relevant litteratur. Lite data viste seg å være tilgjengelig. Den tilgjengelige litteraturen tydet imidlertid på at pasienter behandlet med klorzapin ikke responderer like bra på olanzapin i anbefalt dosering.

For å finne dokumentasjon om overgang fra behandling med klorzapin til olanzapin hos pasienter med schizofreni, konsulterte Regionalt legemiddelinformasjons-senter Helseregion Vest (RELIS Vest) flere typer kilder. Søk av orienterende karakter ble foretatt i tertiære kilder, både trykt og online (Drugdex, Martindale, Drugline). Deretter ble relevante artikler håndplukket fra litteraturlister som var resultatet av søk i Medline og Excerpta Medica (EMBASE, subset Drugs & Pharmacology). Søkestrukturen baserte seg i hovedsak på samtidig forekomst av substansnavnene klorzapin og olanzapin som nøkkelord eller tekstord. I EMBASE ble det funnet så mange artikler at søket ble begrenset slik at minst ett av substansnavnene var forbundet med subheadingen «clinical trial».

Olanzapin ble opprinnelig utviklet som et tryggere alternativ til klorzapin. Olanzapin har ikke hematologiske bivirkninger som klorzapin, men har likevel ikke fått noen etablert plass i terapien av behandlingsresistent schizofreni.

Olanzapin ble først introdusert i Norge i 1997, mens klorpromazin har vært i bruk siden 1975. Da rapportene om agranulocytose kom, ble klorpromazin avregistrert i en periode for deretter å bli registrert på nytt i 1990. De atypiske antipsykotika olanzapin og klorpromazin virker hemmende på subtyper av reseptorer for dopamin, serotonin, histamin, noradrenalin og acetylcholin. Olanzapins og klorpromazins kjemiske struktur og farmakodynamiske profil er nokså like, men klorpromazin har høyere affinitet for α 2-adrenerge reseptorer (1).

Behandlingen med klorpromazin, som normalt vil være livsvarig, krever månedlig blodkontroll. Vanligvis vil man derfor gjerne behandle med andre atypiske antipsykotika før man anvender klorpromazin. Grovt anslått er det et par tusen pasienter i Norge som har brukt klorpromazin siden 1997. For disse og pasienter som ikke tåler klorpromazin, er det et aktuelt spørsmål om hvorvidt klorpromazin kan erstattes av olanzapin. Direkte sammenliknende kliniske studier med olanzapin og klorpromazin mangler imidlertid fremdeles. Da slike studier ville ha stor betydning for markedsføringen av olanzapin, er det fristende å anta at denne mangelen skyldes at dette medikamentet ikke har like god effekt som klorpromazin i alle tilfeller.

I to små åpne studier er pasienter med behandlingsresistent schizofreni eller schizoaffektiv lidelse behandlet med olanzapin (2, 3). I den ene studien ble det brukt 15 – 25 mg olanzapin per døgn (2). Studien inkluderte 25 pasienter med schizofreni, og hoveddelen av studien varte i seks uker. Forbedring av symptomene (etter forhåndsdefinerte kriterier) ble registrert hos ni av pasientene (36 %). Den andre studien (3) inkluderte 16 innlagte pasienter med kronisk uttalte behandlingsresistente schizofrene eller schizoaffektive psykoser. 13 av disse var imidlertid tidligere blitt behandlet med andre atypiske antipsykotika (tre klorpromazin, ti risperidon). Intervensjonen var behandling med 10 mg olanzapin i minimum seks uker, eventuelt økt til maksimum 20 mg olanzapin i de påfølgende seks ukene. Kun to av pasientene viste forbedring av symptomene, og man konkluderte med at behandlingen ikke var effektiv i denne heterogene gruppen med kronisk uttalte behandlingsresistent psykose. Videre er det publisert en del kasuistikker som omtaler både gunstige og ugunstige resultater ved skifte fra klorpromazin til olanzapin (4 – 6).

Weiden og medarbeidere omtaler overgang fra ett antipsykotikum til et annet (7). Artikkelen nevner to studier der man sammenlikner klorpromazin med henholdsvis olanzapin og klorpromazin ved behandlingsresistent schizofreni (8, 9). Studiene har inklusjonskriterier som er svært like. Pasientene hadde hatt minst to behandlinger med antipsykotika fra minst to forskjellige klasser i løpet av fem år uten perioder der de fungerte godt. Pasientenes skåre på Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) var 45 eller høyere, skåre på Global Clinical Impression (GCI) var minst 4. Videre hadde pasientene en definert minimumsskåre for utvalgte positive symptomer. I begge studiene ble pasientene behandlet i seks uker med haloperidol, titrert etter klinisk respons. Kun pasientene som ikke ble bedre ved behandling med haloperidol (ifølge forhåndsdefinerte kriterier), ble til slutt inkludert. I studien med olanzapin brukte man en fast døgndose på 25 mg olanzapin, mens kontrollgruppen fikk 1 200 mg klorpromazin og 4 mg benztropin per døgn. Behandlingsvarigheten var åtte uker. I studien med klorpromazin brukte man doser inntil 900 mg klorpromazin per døgn, og i kontrollgruppen inntil 1 800 mg klorpromazin/6 mg benztropin

per døgn. Her ble dosen variert etter klinisk respons i begge gruppene. Behandlingsvarigheten i denne studien var seks uker. Resultatene fra disse to studiene tyder på at olanzapin er mindre effektivt enn klorzapin ved de aktuelle doseringsregimene. I klorzapinstudien var forbedringen på CGI- og BPRS-skalaene cirka tre ganger så stor som i kontrollgruppen, og denne forskjellen var statistisk signifikant etter en ukes behandling. I olanzapinstudien fant man derimot ikke noen forskjell mellom olanzapin- og kontrollgruppen.

Weiden og medarbeidere hevder at pasienter som bruker klorzapin, får raskere tilbakefall ved seponering enn pasienter som bruker klassiske nevroleptika (7). Mange klinikere opplever en uakseptabel høy frekvens av tilbakefall når klorzapin seponeres brått og erstattes av et annet nevroleptikum, som for eksempel olanzapin (7). Videre synes det som om seponeringsvansker er mer uttalt ved bruk av klorzapin og forekommer hyppigere enn ved seponering av klassiske nevroleptika. Disse problemene kan arte seg som sentrale kolinerge symptomer (f.eks. uro, søvnløshet) og perifere kolinerge symptomer (f.eks. svette, økt spyttsekresjon) (10). Dersom man beslutter å skifte fra klorzapin til olanzapin, frarådes det derfor at klorzapin seponeres brått.

En liten, åpen studie om overgang fra klorzapin til olanzapin ble publisert i 1998 (11). Pasienter som brukte klorzapin ble rekruttert fra én psykiatrisk poliklinikk. Inklusjonskriteriene var bruk av klorzapin i minimum ett år, kronisk schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, samt et ønske om å forsøke olanzapin. Totalt 19 pasienter ble inkludert i studien. Olanzapin ble lagt til klorzapinbehandlingen, og titrert opp til maksimalt 30 mg per døgn basert på klinisk respons (startdose var 5 mg per døgn, økt med 2,5 – 5 mg per uke). Etter en uke ble klorzapin trappet ned med 25 – 50 mg per uke, basert på klinisk tilstand. Av disse 19 pasientene hadde åtte (42 %) respons, mens 11 pasienter fikk en forverring av sin sykdom. Tilstanden til sju av pasientene krevde innleggelse. Tilstanden til de pasientene som responderte, ble betraktet som stabil og de fikk fortsette med olanzapin, men hadde mer uttalte symptomer etter preparatskiftet (høyere verdier på BPRF-skalaen). Forfatterne nevner at det er mulig at de pasientene som responderte, hadde en mindre uttalt lidelse i utgangspunktet, siden de brukte signifikant lavere doser klorzapin. Studiedesignen tillater ingen bestemte konklusjoner, men resultatene tydet på at pasientene ikke responderte like bra på begge behandlingene.

Også Weiden og medarbeidere (7) nevner at overgang fra klorzapin til olanzapin bør foregå som nevnt ovenfor; ved at olanzapin legges til, og klorzapin trappes sakte ned (mange eksperter anbefaler en dosereduksjon på 25 – 100 mg per uke). Olanzapin titreres opp, og målet bør være minimum 20 mg per døgn. Denne døgndosen skal helst være oppnådd før klorzapin er helt seponert. Noen klinikere har registrert at en terapeutisk gevinst med olanzapin kan oppnås ved å bruke høyere dosering enn 20 mg per døgn (12 – 14), men utprøvnings som dokumenterer effekten og sikkerheten av slike doseringer mangler.

Et annet relevant funn når det gjelder overgang fra klorzapin til olanzapin, er beskrevet av Flynn og medarbeidere (15). Da tre pasienter skiftet fra klorzapin til olanzapin pga. agranulocytose, oppdaget man at normaliseringen av blodverdiene ble forsinket med cirka tre uker i forhold til pasienter som ikke fikk olanzapin. Forfatterne anbefaler at behandling med olanzapin må utsettes

til pasientenes hematologiske verdier er normalisert. Ifølge upubliserte data fra produsenten er det vist hos et begrenset antall pasienter som utviklet agranulocytose ved bruk av klorazapin, at olanzapin kan være et alternativ (Drugdex, Drug Evaluations. Olanzapine. Micromedex database 12/98 vol. 100). Mangel på data om langvarig behandling og det omtalte funnet, maner imidlertid til forsiktighet.

Konklusjon

Det forventes at mange pasienter med behandlingsresistent schizofreni får en forverring av sin sykdom når klorazapin erstattes av olanzapin, gitt i doser opptil 30 mg daglig, mens noen av disse pasientene kan respondere tilfredsstillende på olanzapin. Muligens vil pasienter med mindre uttalte symptomer og de som bruker forholdsvis lave doser klorazapin best respondere på overgang til olanzapin, men dette er spekulativt. Ved et eventuelt preparatskifte bør man ikke seponere brått. Det ene preparatet bør trappes ned, samtidig som det andre økes. Hovedinntrykket er at doseringsspørsmålet ikke er godt nok avklart for olanzapin, og høyere doser gir muligens tilfredsstillende eller bedre respons hos flere. Man bør derfor være forberedt på at det kan bli nødvendig med høyere dosering enn vanlig.

LITTERATUR

1. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53: 281 – 98.
2. Martin J, Gomez JC, Garcia-Bernardo E, Cuesta M, Alvarez E, Gurpegui M. Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 479 – 83.
3. Sanders RD, Mossman D. An open trial in patients with treatment-refractory psychoses. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 62 – 6.
4. Weiss EL, Longhurst JG, Bowers MB, Mazure CM. Olanzapine for treatment-refractory psychosis in patients responsive to but intolerant of, clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 378 – 9.
5. Rafal S, Tsuang MT, Carpenter WT jr. A dilemma born of progress: switching from clozapine to a newer antipsychotic. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1086 – 90.
6. Millson RC, Delva NJ. Clozapine to olanzapine. *Am J Psychiatry* 1991; 156: 1121.
7. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 10): 63 – 72.

8. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789 – 96.
 9. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 914 – 20.
 10. Delassus-Guenault N, Jegouzo A, Odou P, Seguret T, Zangerlin H, Vignole E et al. Clozapine-olanzapine: a potentially dangerous switch. A report of two cases. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 191 – 5.
 11. Henderson DC, Nasrallah RA, Goff DC. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: safety, clinical efficacy, and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 585 – 8.
 12. Sheitman BB, Lindgren JC, Early J, Sved M. High-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1626.
 13. Mountjoy CQ, Baldacchino AM, Stubbs JH. British experience with high-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 158 – 9.
 14. Reich J. Use of high-dose olanzapine in refractory psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 661.
 15. Flynn SW, Altman S, MacEwan GW, Black LL, Greenidge LL, Honer WG. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with Olanzapine. *J Clin Psychopharmacology* 1997; 17: 494 – 5.
-

Publisert: 30. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. mars 2026.