



Olanzapine

Algemeen

In deze toxicologie monografie wordt de intoxicatie met olanzapine beschreven. Olanzapine is een antipsychoticum wat geïndiceerd is bij schizofrene en matig ernstige tot ernstige manische episodes bij patiënten met een bipolaire stoornis. Olanzapine is een thienobenzodiazepine neurolepticum met anti-serotonerge (onder andere 5-HT_{2A/2C} en 5-HT₃), anti-dopaminerge (D₁₋₅), anti-muscarinerge (m₁₋₅), anti-adrenerge (α₁) en anti-histaminerge (H₁) effecten (1-4). Toxiciteit door olanzapine kan zowel acuut als chronisch ontstaan. Acute intoxicaties kunnen veroorzaakt worden door inname van een overdosering en door versneld vrijkomen van het depotpreparaat olanzapinepamoaat na intramusculaire (i.m.) toediening ('post-injectiesyndroom') (5). Er zijn casus beschreven waarbij een intoxicatie met olanzapine ontstond na stoppen met roken, vermoedelijk door de interactie tussen tabakrook en CYP1A2 (6). Olanzapine heeft een milder overdosis profiel dan de klassieke antipsychotica zoals haloperidol.

Indicatie:

Schizofrenie en matig ernstige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis (1, 4, 7).

Therapeutische dosis:

5-20 mg olanzapine per os (p.o.) of i.m. per dag.

Depotpreparaat (olanzapinepamoaat): 150-210 mg per 2 weken of 300-405 mg per 4 weken i.m.

Preparaten:

Olanzapine (generiek): tablet, omhuld 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Olanzapine (generiek): tablet, orodispergeerbaar 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Zyprexa (Eli Lilly Nederland): poeder voor injectievloeistof, 10 mg.

Zyprexa (Eli Lilly Nederland): tablet, omhuld 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Zyprexa (Eli Lilly Nederland): tablet, orodispergeerbaar 'Velotab' 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Zypadhera (olanzapinepamoaat) (Eli Lilly Nederland): poeder voor suspensie voor injectie met gereguleerde afgifte (+ solvens 3 ml) 210 mg, 300 mg, 405 mg.

Toxische dosis

Milde toxische verschijnselen worden gemeld bij dosering van > 15-20 mg per dag. Acute intoxicaties door incidenten bij kleuters of in het geval van tentamen suicide bij volwassenen met fatale afloop bij 450 mg, maar tevens overleving na inname van 2 g olanzapine (7).

Antidotum

Niet beschikbaar (7).

Kinetiek

Absorptie

Olanzapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed. First pass metabolisme is circa 40%. T_{max} wordt bereikt na 5 - 8 uur bij therapeutische orale dosis en na 15-45 minuten bij i.m. gebruik. De C_{max} is circa 1,4 x dosis (mg) in microg/l bij eenmalige toediening van therapeutische dosis (1, 4, 7).



Distributie

Het verdelingsvolume (Vd) bedraagt 10,3 - 18,4 l/kg. Olanzapine bindt voor circa 93% aan plasma eiwitten (albumine) (1, 4, 7).

Eliminatie

Olanzapine wordt voor het grootste deel gemetaboliseerd door glucuronideren, demethylering (CYP1A2), hydroxylering (CYP2D6), en oxidering (FMO, flavinemonooxidase) waarbij glucuronideren tot het inactieve 10-N-glucuronide (circa 40%) het grootste aandeel heeft. Olanzapine wordt voor circa 57 % in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden en voor circa 30 % hoofdzakelijk als glucuronide met de faeces (1, 4, 7).

Halfwaardetijd

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 27-37 uur en is verlengd bij ouderen. Bij rokers is de halfwaardetijd door inductie van CYP1A2 iets verkort. Bij leverfunctiestoornissen kan de halfwaardetijd zijn verlengd tot circa 52 uur (1, 4, 7).

Toxicokinetiek

In het geval van een overdosering treedt vertraagde opname op en vertraagde darmpassage door de anticholinerge effecten van olanzapine. Daarnaast treedt saturatie van hepatische en renale klaringmechanismen op, waardoor de halfwaardetijd fors toe kan nemen (8).

Klinisch beeld

Bij acute overdosering met olanzapine kan versterking van effect en bijwerkingen verwacht worden. Meest voorkomende bijwerkingen zijn sedatie, (orthostatische) hypotensie, anticholinerge effecten (obstipatie, urineretentie, droge mond), huiduitslag, moeheid, oedeem, koorts, duizeligheid (1, 4, 7).

Specifieke symptomen bij overdosering (3, 7, 9-13):

Cardiovasculair: veel voorkomend (> 10%): tachycardie; minder frequent: hypo-/hypertensie, hypothermie, perifeer oedeem, polyurie, cardiale aritmieën (<2%), hartstilstand.

Centraal zenuw stelsel: veel voorkomend (> 10%): agitatie, dysartrie, extrapiramidale verschijnselen (ataxie, parkinsonisme, dystonie, myoclonien, dyskinesie), sedatie tot coma; minder frequent: verwardheid, duizeligheid, hypertonie, tremor, respiratoire depressie, spraakstoornissen, delier, convulsies, misselijkheid/braken en maligne neuroleptica syndroom (koorts, spierrigiditeit, veranderde mentale status, autonome instabiliteit, rhabdomyolyse).

Overig: miosis welke niet reageert op naloxon, priapisme (zelden).

NB: het maligne neurolepticasyndroom kan ook voorkomen na chronisch gebruik van olanzapine en heeft een mortaliteit van 10-20% (9, 13).

Differentiaaldiagnose (3, 9):

- Opiaatintoxicatie
- Intoxicatie met alfa2-agonisten
- Meningitis
- Virale encefalitis



- Delier
- Benigne extrapirimidale verschijnselen
- Serotoninesyndroom
- Zonnesteek

Serum-/plasma-/spiegelbepaling

Bloedspiegelbepaling kan worden uitgevoerd ter bevestiging van de diagnose. Er zijn geen studies die de ernst van het klinisch beeld correleren aan bloedspiegels.

Uit een klinische studie zouden dalspiegels (10-16 uur na inname) > 23 microg/L een goede voorspellende waarde hebben voor therapeutische respons (circa 50%) bij patiënten met schizofrenie (2). Er is echter nog onvoldoende bewijs voor het aangeven van een duidelijk therapeutisch venster en ernstige toxische serumconcentraties (2). Non-fatale intoxicaties zijn beschreven bij een olanzapine bloedspiegel van 100 - 2500 microg/l (8, 14-16), terwijl intoxicaties met fatale afloop zijn beschreven bij een (postmortem) bloedspiegels vanaf 160 microg/l (17-19).

Therapeutisch: 10 - 75 microg/l
Toxisch: >100 microg/l

Benodigdheden

Materiaal: 2,5 ml serum. Er zijn meldingen dat olanzapine in serum niet stabiel is. Het is veilig het materiaal direct na afnemen in te vriezen.

Methode: HPLC

Bepalingsduur: circa 4 uur

Overige diagnostiek

Elektrolyten, creatinine, ASAT, ALAT, LDH, glucose (i.v.m. mogelijkheid hyperglycaemie), CK, bloedbeeld (i.v.m. leukocytose bij maligne neurolepticasyndroom) (9). Overweeg arteriele bloedgasanalyse (respiratoire insufficiëntie, acidose).

Preventie post-injectiesyndroom

Door het versneld vrijkomen van olanzapinepamoaat (i.m. depot met geregleerde afgifte) kan (ook bij correcte injectietechniek) een acute olanzapine-intoxicatie ontstaan. Het risico op het postinjectiesyndroom is circa 0,1% per injectie. De duur tussen injectie en het ontstaan van symptomen is meestal kort: bij 80% van de patiënten is dit binnen een uur, bij 17% binnen drie uur. Bij enkele patiënten treedt het postinjectiesyndroom later op, wat tot 3-4 dagen na toediening beschreven is (5, 20). Ter preventie wordt geadviseerd om naast het hanteren van de juiste injectietechniek, patiënten na injectie minimaal 3 uur klinisch te observeren. Daarnaast wordt geadviseerd om patiënten ook na deze 3 uur te laten begeleiden door iemand die de symptomen kent. De patiënt dient op de dag van toediening geen auto te rijden of machines te bedienen (1, 5).

Therapie

Absorptie vermindering

Geactiveerde kool dient gegeven te worden, tenzij er contra-indicaties zijn ((sub)ileus, intoxicatie etsende stof) en mits de ademweg beschermd is (zo nodig intuberen bij comateuze patient. Actieve kool vermindert de biologische beschikbaarheid van olanzapine met 50-60%.



Maagspoelen (na intubatie in geval de patiënt buiten bewustzijn is) kan overwogen worden mits de inname minder dan een uur tevoren is geweest (7, 9). Het induceren van braken wordt niet aangeraden (7).

Tabel 1

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering actieve kool	Dosering laxans	Bijzonderheden
Actieve kool (Norit Carbomix) i.c.m. laxans	< 4 jaar	12,5 gram	1 gram natriumsulfaat per levensjaar	Van herhaald toedienen is het nut niet aangetoond
	> 4 jaar en < 12 jaar	25 gram		
	> 12 jaar	50 gram	30 gram natriumsulfaat of 10 gram magnesiumsulfaat	

Hypotensie/circulatoire shock dienen behandeld te worden door rehydratie per infuus, eventueel ondersteund met sympathicomimetica zoals noradrenaline. Gebruik geen adrenaline, dopamine en andere sympathicomimetica met bèta-agonistische activiteit omdat stimulering van de bèta-receptoren de hypotensie kan verergeren gezien de blokkade van de alfa-receptoren door olanzapine (7). Overleg over noodzaak tot intubatie bij EMV < 10 (9). Overweeg ernstige extrapiramidale verschijnselen te behandelen met het parasympatholyticum biperideen (i.v. 2,5-10mg, zo nodig na 30 minuten herhalen) (1, 9).

Maligne Neuroleptica Syndroom

Het optreden van het maligne neurolepticasyndroom is indicatie voor een IC-opname (9). Van belang is het bestaan van sepsis uit te sluiten en uiteraard olanzapine en andere antipsychotica te staken. Specifieke aandacht dient uit te gaan naar het veilig stellen van de ventilatie, eventueel door invasieve beademing, vanwege het risico op hypoventilatie door sedatie en rigiditeit van de thorax. Zorg voor rehydratie en correctie van de elektrolyten, in verband met het risico op rhabdomyolyse. Hyperthermie kan behandeld worden door verdamping (alcohol/water en ventilatie), ice-packs en koeldekens. In ernstige gevallen bij maligne hyperthermie kan het spierrelaxans dantroleen gegeven worden of de dopamine-agonist bromocriptine, welke in combinatie gebruikt kunnen worden (12, 13).

Tabel 2

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Dantroleen	n.v.t.	1 mg/kg i.v.	Zo nodig tot maximaal 10 mg/kg i.v. per dag. 20 mg in 60 ml water voor injecties. Beperkt houdbaar.
Bromocriptine	>15 jaar	2,5 - 5 mg p.o.	Zo nodig 2-6 maal per dag.

Nazorg

Na behandeling van de olanzapine intoxicatie is belangrijk dat de mogelijke oorzaak met de patiënt wordt besproken. Bij incidenten betere voorlichting en bij tentamen suicide doorverwijzing naar de psychiater.



Auteurs

H.R. Bouma
M.S.S. Sjak Shie
D.J. Touw

Revisie

1 september 2015 (versie 2)

Bijlagen

Geen

Literatuur

1. Farmacotherapeutisch kompas. Zorginstituut Nederland; 2015.
2. Perry PJ, Lund BC, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2001;21(1):14-20.
3. O'Malley GF, Seifert S, Heard K, Daly F, Dart RC. Olanzapine overdose mimicking opioid intoxication. *Annals of emergency medicine*. 1999;34(2):279-81.
4. Informatorium Medicamentorum, KNMP.
5. Wilms EB, van der Velden MT, van Essen FH, ten Brink C. Postinjectiesyndroom na depotinjectie met olanzapine. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159:A7889.
6. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *International clinical psychopharmacology*. 2002;17(3):141-3.
7. European public assessment reports (EPAR): European Medicines Agency (EMA); [07-08-2015].
8. Tse GH, Warner MH, Waring WS. Prolonged toxicity after massive olanzapine overdose: two cases with confirmatory laboratory data. *The Journal of toxicological sciences*. 2008;33(3):363-5.
9. de Vries APJG, R.O.B.; Levi, M.M. (Nederlandsche Internisten Vereeniging). *Acute Boekje*. Alphen aan den Rijn: van Zuiden Communications B.V.; 2009.
10. Steil B. [A case of delirium after olanzapine intoxication]. *Der Nervenarzt*. 2003;74(11):1009-11.
11. Kocer E, Alcelik A, Canan F. Olanzapine intoxication-related transient diabetes insipidus. *Renal failure*. 2011;33(8):842-3.
12. Stanfield SC, Privette T. Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy: a case report. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(4):355-7.
13. Kouparanis A, Bozikas A, Spilioti M, Tziomalos K. Neuroleptic malignant syndrome in a patient on long-term olanzapine treatment at a stable dose: Successful treatment with dantrolene. *Brain injury*. 2015;29(5):658-60.
14. Bosch RF, Baumbach A, Bitzer M, Erley CM. Intoxication with olanzapine. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(2):304-5.
15. Lennestal R, Asplund C, Nilsson M, Lakso HA, Mjorndal T, Hagg S. Serum levels of olanzapine in a non-fatal overdose. *Journal of analytical toxicology*. 2007;31(2):119-21.
16. Ballesteros S, Martinez MA, Ballesteros MA, de la Torre CS, Rodriguez-Borregan JC. A severe case of olanzapine overdose with analytical data. *Clinical toxicology*. 2007;45(4):412-5.
17. Gerber JE, Cawthon B. Overdose and death with olanzapine: two case reports. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 2000;21(3):249-51.



18. Elian AA. Fatal overdose of olanzepine. *Forensic science international*. 1998;91(3):231-5.
19. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens--when does therapeutic become toxic? *Journal of forensic sciences*. 2000;45(2):418-21.
20. FDA Drug Safety Communication: FDA is investigating two deaths following injection of long-acting antipsychotic Zyprexa Relprevv (olanzapine pamoate). FDA Drug Safety Communications 18 juni 2013.