

## OLANZAPINE

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis .....	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek .....	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose .....	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek .....	4
Therapie.....	5
Auteurs .....	6
Revisie .....	6
Literatuur.....	6
Bijlagen .....	8

### Algemeen

Olanzapine is een antipsychoticum wat met name 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<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> en 5HT<sub>6</sub>), anti-dopaminerge (D<sub>1-4</sub>), anti-muscarinerge (M<sub>1-5</sub>), 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 olanzapine embonaat-1-water 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 tabaksrook en CYP1A2 (6). Olanzapine heeft een milder overdosis profiel dan de klassieke antipsychotica zoals haloperidol.

#### Indicatie

oraal:

- schizofrenie en matig ernstige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornis
- ter preventie van een recidief van manie bij patiënten met bipolaire stoornis wiens manische periode heeft gereageerd op olanzapine

intramusculair directe afgifte:

- kortdurend gebruik voor snelle controle van agitatie en verstoord gedrag bij schizofrenie of een manische periode, indien orale therapie niet geschikt is

intramusculair met gereguleerde afgifte:

- onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassenen die voldoende zijn gestabiliseerd met oraal olanzapine (1, 4, 7).

## Therapeutische dosis

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

Depotpreparaat (als embonaat-1-water): 150-405 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.

Zalasta (KRKA Belgium NV): tablet, omhuld 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Zalasta (KRKA Belgium NV): 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 (als embonaat-1-water) (Eli Lilly Nederland): poeder voor suspensie voor injectie met gereguleerde afgifte (+ solvens 3 ml) 210 mg, 300 mg, 405 mg.(1)

## Synoniemen

Zyprexa, Zypadhera, Malanxin, Olazax, Zalasta

## Toxische dosis

Milde toxische verschijnselen worden gemeld bij doseringen van > 15-20 mg per dag. Acute intoxicaties door incidenten bij kleuters of in het geval van tentamen suïcide bij volwassenen komen voor. Er is casuïstiek bekend van inname van 30-40 mg door kleuters met een goede afloop (28). Verder zijn casus bekend van fatale afloop bij volwassenen na inname van 450-750 mg (29-31), maar ook zonder fatale afloop na inname van hogere doseringen tot 2 g olanzapine (7).

Daarnaast kan het post-injectiesyndroom optreden, zie verder voor meer informatie hierover.

## Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

### Farmacokinetiek

#### *Absorptie*

Olanzapine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie. First pass metabolisme is circa 40%. De biologische beschikbaarheid is circa 60%. De orodispergeerbare tabletten hebben dezelfde farmacokinetische eigenschappen als de gewone, omhulde tablet (1, 4, 24).

Bij orale toediening wordt de C<sub>max</sub> bereikt na 5-8 uur.

Bij intramusculaire toediening (directe afgifte) wordt de C<sub>max</sub> na 15-45 minuten bereikt.

Bij intramusculaire injectie met verlengde afgifte wordt de C<sub>max</sub> binnen een week bereikt. (1,4,7,24)

## *Distributie*

Het verdelingsvolume (Vd) bedraagt 10-20 l/kg (26,27) Olanzapine bindt voor circa 93% aan plasma eiwitten (albumine en alfa1-zuur-glycoproteine) (1,4,7,24).

## *Metabolisme & 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 (44%) en demethylering tot het inactieve 4-N-desmethyl olanzapine (31%) 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 (1,4,7,24). Circa 7% wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden (25).

## *Halfwaardetijd*

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt circa 30 uur (32-37 uur) voor zowel de orale als de intramusculaire toepassing zonder verlengde afgifte. Deze halfwaardetijd is verlengd bij gestoorde leverfunctie en ouderen tot ongeveer 50 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van het depotpreparaat (embonaat-1-water) is ong. 30 dagen (10-50 dagen). Bij rokers is de halfwaardetijd door inductie van CYP1A2 met 20% verkort (1,4,7,24).

## **Toxicokinetiek**

In het geval van een overdosering treedt vertraagde opname op en vertraagde darmassage 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, hyperthermie, duizeligheid (1,4,7).

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

- Cardiovasculair: veel voorkomend (> 10%): tachycardie; minder frequent: hypo-/hypertensie, hypothermie, perifere oedeem, polyurie, QT-interval verlenging, cardiale aritmieën (<2%), hartstilstand.
- Centraal zenuw stelsel: veel voorkomend (> 10%): agitatie, dysartrie, extrapiramidale verschijnselen (ataxie, parkinsonisme, dystonie, myoclonieën, dyskinesie), sedatie tot coma; minder frequent: verwardheid, duizeligheid, hypertonie, tremor, respiratoire depressie, spraakstoornissen, delier, convulsies en misselijkheid/braken.  
Ook kan het maligne neuroleptica syndroom optreden gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit, veranderde mentale status, autonome instabiliteit en 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).

## Differentiaal diagnose

- Opiaatintoxicatie
- Intoxicatie met alfa2-agonisten
- Meningitis
- Virale encefalitis
- Delier
- Benigne extrapiramidale verschijnselen
- Serotoninesyndroom
- Zonnesteek

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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

Een systematische review laat een therapeutisch venster van 20-40 microg/l zien bij patiënten met schizofrenie, maar ook hogere doses kunnen een goede respons geven (34,35). 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 (post mortem) bloedspiegels vanaf 160 microg/l (17-19).

**Therapeutisch:** 20-80 microg/l  
**Toxisch:** >100 microg/l

## Overige diagnostiek

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

### Het post-injectiesyndroom

Door het versneld vrijkomen van olanzapine embonaat-1-water (i.m. depot met gereguleerde 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

## Therapie

(zie voor doseerschema geneesmiddelen hier genoemd, de monografie antipsychotica)

### 1. Absorptie vermindering

Geactiveerde kool dient gegeven te worden, tenzij er contra-indicaties zijn ((sub)ileus, co-ingestie etsende stof, ernstige extrapiramidale symptomen/maligne neuroleptica syndroom) en mits de ademweg beschermd is (zo nodig intuberen bij comateuze patiënt). Actieve kool vermindert de biologische beschikbaarheid van olanzapine maximaal 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).

### 2. Eliminatieversnelling

Hemodialyse en hemoperfusie zijn niet zinvol, vanwege het relatief grote verdelingsvolume en de hoge mate van eiwitbinding van olanzapine (21).

Bij levensbedreigende intoxicaties met olanzapine kan een intraveneuze lipidenemulsie overwogen worden. Zie tabel 1 voor doseerschema. De behandeling is in twee case reports omschreven (22, 23).

Let op: vooralsnog dient deze therapie alleen te worden toegepast bij levensbedreigende cardiovasculaire en/of neurologische effecten die niet reageren op conventionele behandeling. Zie voor verdere informatie het protocol "toedienen intraveneuze lipidenemulsie" op [vergiftigingen.info](http://vergiftigingen.info).

Tabel 1: doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering actieve kool	Dosering laxans	Bijzonderheden
Intralipid 20%		zie protocol "toedienen van intraveneuze lipidenemulsie" op <a href="http://vergiftigingen.info">vergiftigingen.info</a> .		Uitsluitend de 20% lipidenemulsie-oplossingen worden toegepast als antidotum.

### 3. Behandeling overig

- Observeren en vitale functies bewaken
- Controle ECG /elektrolyten
- Bij hypotensie/circulatorie shock:

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).

- QT-interval verlenging, bij ernstig QT-interval verlenging kan magnesiumsulfaat (2 gram IV in 1-2 minuten, zo nodig herhaald na 15 minuten) toegediend worden.

- Bij ernstige extrapiramidale verschijnselen:

Overweeg te behandelen met het parasymphaticolyticum biperideen (i.v. 2,5-10mg, zo nodig na 30 minuten herhalen). (1,9)

- Bij delier/agitatie en anticholinerg syndroom:

Bij delier in het kader van een intoxicatie met antipsychotica werken benzodiazepines vaak voldoende. Bij een duidelijk anticholinerg syndroom kan fystostigmine overwogen worden. Fystostigmine kan alleen gebruikt worden als er geen ECG afwijkingen zijn, door mogelijke invloed op de cardiale geleiding (27,32,33).

- Ventriculaire dysritmieën en geleidingsstoornissen:

Ontstaansmechanisme hierachter is niet goed bekend, vanwege mogelijke blokkade natriumkanalen, is natriumbicarbonaat eerste keus. Let op: controleer op hypokaliemie en voorkom hypokaliemie ivm mogelijke QT-verlenging door olanzapine (27,32).

## Maligne Antipsychotica Syndroom

Het optreden van het antipsychotica neurolepticasyndroom is een zeldzame, maar potentieel dodelijke bijwerking (9). Van belang is het bestaan van sepsis uit te sluiten. Zie voor meer informatie en de behandeling van het maligne antipsychotica syndroom de monografie antipsychotica.

## Auteurs

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

## Revisie

april 2024 (versie 3)  
S.M. Coenradie

## Literatuur

1. Farmacotherapeutisch kompas. Zorginstituut Nederland; Geraadpleegd: januari 2024.
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.  
[https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum)). Geraadpleegd: januari 2024
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). Geraadpleegd: januari 2024.
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 Vereniging). *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. Lennestål 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 olanzapine. *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.
21. Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*.
22. McAllister R, Tutt C, Colvin C. Lipid 20% emulsion ameliorates the symptoms of olanzapine toxicity in a 4-year-old. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012 Jul;30(6):1012.e1-2.
23. Yeniocak S, Kalkan A, Metin D, Demirel A, Sut R, I Akkoc. Successful intravenous lipid emulsion therapy: Olanzapine intoxication. *Acute Medicine Journal*. 2018;17(2):96-7.
24. IBM Micromedex® POISINDEX®. POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. (<https://www.micromedexsolutions.com>). Geraadpleegd: december 2023.
25. Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E, Obermeyer B, Gillespie T, Murphy A, Goodwin M, Tupper D, Callaghan JT, Lemberger L. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos*. 1997;1: 81-93.
26. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Editors: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J. Cham, Zwitserland: Springer International Publishing AG. 2017; 2e ed.
27. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. editors: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. New York, USA, McGraw-Hill Education. 2019; 11e ed.
28. Catalano G, Cooper DS, Catalano MC, Butera AS. Olanzapine overdose in an 18-month-old child. *J. Child Adolesc. Psychopharm*. 1999; 9: 267-71.
29. Elian AA. Fatal overdose of olanzapine. *Forensic Sci. Int*. 1998; 91: 231-235.
30. Stephens BG, Coleman DE, Baselt RC. Olanzapine-related fatality. *J. Forensic Sci*. 1998; 43:1252-3
31. Davis LE, Becher MW, Tlomak W, Benson BE, Lee RR, Fisher EC. Persistent choreoathetosis in a fatal olanzapine overdose: drug kinetics, neuroimaging, and neuropathology. *Am. J. Psychiatry* 2005;162: 28-33.
32. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. editors: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J. Cham, Zwitserland: Springer International Publishing AG. 2017; 2e ed.
33. Serrano WC, Maldonado J. The use of physostigmine in the diagnosis and treatment of anticholinergic toxicity after olanzapine overdose: literature review and case report. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry* 2021; 62: 285-97.

34. Wesner K, Hiemke C, Bergemann N, et al. Therapeutic reference range for olanzapine in schizophrenia: systematic review on blood concentrations, clinical effects, and dopamine receptor occupancy. *J Clin Psychiatry* 2023;84(5):22r14626.
35. Rao ML, Hiemke C, Grasmader P, Baumann P. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and TDM. *Forsch Neurol Psychiatr* 2001;69(11):510-7.

## Bijlagen

nvt