

Olanzapine

Synoniemen

Zyprexa

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

zondag 19 oktober 2014 13:31:00

Indicatiegebied: Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

Monstermateriaal: Stolbloed, bepaling in serum. Olanzapine is niet erg stabiel in serum vanwege oxidatie. Het monster kan maximaal 2 weken bij 2-8°C bewaard worden. Direct invriezen wordt aanbevolen.

Afnametijdstip: Niet belangrijk.

Bewaarcondities: In de vriezer bij - 20°C.

Interpretatie: Dosereren op geleide van klinisch effect.
Therapeutische concentraties: 20-80 µg/l
Toxiciteit: > 100 µg/l
Letale spiegel: gemeld vanaf 160 µg/l

Inleiding

Olanzapine is geregistreerd voor de volgende toepassingen:

Schizofrenie.

Behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis en preventie van recidief van manische episode.

Olanzapine is niet geregistreerd, maar wordt wel gebruikt voor de volgende toepassingen:

Schizofrenie bij adolescenten.

Manie bij adolescenten.

Autismespectrumstoornis bij adolescenten.

Delirium in de palliatieve fase.

Posttraumatische stressstoornis.

Misselijkheid en braken in de palliatieve fase.

Doseringsrichtlijnen

Dosering bij kinderen/adolescenten (12-18 jaar):

Oraal: starten met 2,5 mg/dag in 1 dosis, op geleide van effect en bijwerkingen langzaam optitreren met maximaal 2,5 mg/week tot een maximum van 20 mg/dag.

Dosering bij volwassenen:

Oraal: Afhankelijk van de indicatie en leeftijd starten met 2,5-15 mg/dag

Intramusculair: Alleen voor kortdurend gebruik. Afhankelijk van leeftijd starten met 2,5-10 mg, afhankelijk van de klinische toestand na 2 uur nogmaals

2,5-10 mg toedienen, max. 20 mg/dag (cave, dit is geen depot maar een snelwerkende injectie)

Intramusculair depot (als embonaat-1-water): Afhankelijk van voorafgaand oraal gebruik starten met 210-405 mg elke 2-4 weken, onderhoudsdosering 150-405 mg elke 2-4 weken.

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Het tijdstip van bloedafname is niet belangrijk. In veel onderzoeken werd een monster afgenomen 9-16 uur na inname [2,3,4,5] in andere onderzoeken werden dalspiegels afgenomen [6,7].

Het wordt aanbevolen het monster in te vriezen bij -20°C of binnen korte tijd te bepalen. Onderzoeken laten hierin echter verschillende uitkomsten zien. Berna et al [8] adviseert bijvoorbeeld om ascorbinezuur toe te voegen om oxidatie tegen te gaan, Skogh et al laat zien dat de monsters 3 dagen stabiel zijn bij kamertemperatuur (zonder toevoegingen). In een overzicht uit 2013 blijkt dat 9 van de 14 studies naar de stabiliteit van olanzapine in serum concluderen dat het niet stabiel is, uit de overige 5 studies zou blijken van wel. In een hieraan gekoppelde studie naar de stabiliteit is gebleken dat olanzapine in humaan plasma 1 jaar stabiel is bij -20°C. Bij kamertemperatuur is dit 2 dagen in zowel plasma als serum (afname van 13% op dag 3), en bij 2-8°C is dit maximaal 2 weken (3% afname, in de derde week 23% afname).

Interpretatie resultaten

Therapeutic Drug Monitoring bij olanzapinegebruik is niet altijd geïndiceerd². Geadviseerd wordt op klinisch effect te doseren, en enkel bij specifieke patiëntengroepen te doseren op geleide van spiegels, zijnde:

patiënten waarbij het beoogde effect van olanzapine niet wordt behaald
bij onacceptabele bijwerkingen bij een lage tot normale dosering olanzapine
bij geneesmiddelinteracties
bij een onverklaarbaar verminderend effect of toename van bijwerkingen
bij patiënten met leverfunctiestoornissen

Daarnaast kan TDM geïndiceerd zijn bij patiënten die zijn gestopt of gaan stoppen met roken.

Tenslotte kan het bepalen van de spiegel informatie geven over de therapietrouw.

De inter-individuele variatie van olanzapine plasmaspiegels is erg groot. In een fixed dose studie (N=380) werden bij een dosering van 10 mg/dag concentraties in een range van <5-70 µg/l gemeten, bij een dosering van 30mg/dag concentraties van <5-140 µg/l en bij een dosering van 40 mg/dag concentraties van <5-191 µg/l. De echt lage en hoge concentraties zijn overigens te wijten aan een aantal uitschieters. Er wordt een correlatie tussen zowel dosis en spiegel als tussen spiegel en effect gezien [3,4,5,7,11]. De intra-individuele variatie van olanzapine spiegels is ongeveer 31% [12]. Bij mannen en rokers worden lagere concentraties in het bloed gezien vergeleken met vrouwen en niet rokers [5,9,11,12].

De inter- en intra-individuele variatie is bij adolescenten mogelijk nog groter dan bij volwassenen⁶ hoewel hier tegenstrijdige resultaten over zijn gepubliceerd. Daarnaast is de blootstelling bij een gelijke dosering verhoogd met ongeveer 27%¹.

Er is geen overeenstemming over de therapeutische concentratierange. Als therapeutische concentraties worden beschreven 20-40 µg/l [14], 20-50 µg/l en 20-80 µg/l [15]. Ook wordt (in oudere onderzoeken) een dalspiegel van minimaal 9 µg/l beschreven [1,7]. Bijwerkingen lijken toe te nemen bij hogere spiegels [9,11,14] en toxiciteit is vermeld vanaf 100 µg/l [16].

Toxiciteit

-

Achtergrondinformatie

Farmacokinetiek [1, 17, 18]

Olanzapine wordt na orale inname goed geabsorbeerd. Voedsel heeft hier geen invloed op. Vanwege het first-pass metabolisme is de biologische beschikbaarheid ongeveer 60%. De maximale plasmaspiegel wordt bereikt na 5-8 uur. Bij het depot preparaat wordt T max binnen een week bereikt. Olanzapine is voor 93% aan eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 12,5 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine varieert van 32-37 uur en is verlengd bij ouderen en bij vrouwen. Bij rokers is de halfwaardetijd daarentegen verkort. De dosering hoeft niet standaard bij deze groepen aangepast te worden.

Olanzapine wordt grotendeels gemetaboliseerd door glucuronidatie en oxidatie en wordt daarnaast gedemethyleerd en gehydroxyleerd door CYP1A2 en CYP2D6, waarbij CYP2D6 een minder belangrijke rol lijkt te spelen. De belangrijkste metaboliet is het inactieve 10-N-glucuronide [19]. Ongeveer 57% van de olanzapine (metabolieten) wordt teruggevonden in de urine [19]. Bij een slechte nierfunctie behoeft de dosering geen aanpassing. Bij leverfunctiestoornissen wordt aangeraden te starten met een dosering van 5 mg.

De kinetiek van de intramusculaire olanzapine injectie (niet depot) is niet meegenomen in dit document. Vanwege het beoogde kortdurende gebruik van het geneesmiddel via deze toedieningsvorm is er geen indicatie voor TDM.

Farmacogenetica

Een CYP2D6 deficiëntie leidt niet tot lagere concentraties [20]. CYP1A2 polymorfisme heeft mogelijk wel invloed op de olanzapinespiegel. Het CYP1A2*1F/1F polymorfisme is geassocieerd met een verhoogd enzyminducerend vermogen. Laika et al [21] (N=73) vinden tot 22% lagere olanzapine concentraties bij CYP1A2*1F/1F dragers, vergeleken met CYP1A2*1A dragers.

In een recent onderzoek van Soderberg et al (N=342) daarentegen, wordt wel een statistisch significant verschil in de ratio olanzapine/metaboliet gezien bij dit genotype (CYP1A2*1F/1F), maar geen verhoogde blootstelling aan olanzapine vergeleken met het wildtype. De dosering aanpassen aan het genotype lijkt daarom niet relevant.

Interacties

Geneesmiddel – geneesmiddel interacties

Fluvoxamine, een CYP1A2 remmer, remt het metabolisme van olanzapine sterk [3]. Bij starten of staken van dit geneesmiddel wordt aangeraden de olanzapine spiegel te controleren. Voor gelijktijdig gebruik met paroxetine, fluoxetine en sertraline is een matige verhoging van de olanzapine spiegel beschreven [12]. Gezien de eerder genoemde intra-individuele variatie is de relevantie hiervan onduidelijk. Mogelijk stijgt de spiegel bij gelijktijdig gebruik met ciprofloxacine (CYP1A2 remming). Hier is echter weinig bewijs voor [23].

Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur kan de spiegel met ongeveer 20% verlagen [24]. Voor carbamazepine is een daling van 40% beschreven (inductie van CYP1A2) [1,25], en voor ritonavir een daling tot 50% vanwege inductie van zowel CYP1A2 als glucuronyl transferase [26].

PK parameters

Parameters	F (%)	Cl (l/uur)	V (l/kg)	t½	% eiwit	Tmax
Na orale inname	100 (60 % na first pass)	12-47 (bij adolescenten w.s. lager)	+/- 12,5	32-37 uur Bij rokers verkort Bij ouderen verlengd Bij vrouwen verlengd	93	5-8 uur
Depotpreparaat (intramusculair)	100			30 dagen		< 1 week

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum, monografie olanzapine, KNMP, Kennisbank, geraadpleegd 25-02-2013
2. Fellows L, Ahmad F et al. Investigation of plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. 2003;25(6):682-689
3. Bergemann N, Frick A et al. Olanzapine plasma concentration, average daily dose and interaction with comedication in schizophrenic patients. Pharmacopsych 2004;37:63-68
4. Mauri MC, Steinhilber CPC et al. Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. Eur. Psych. 2005;20:55-60
5. Perry PJ, Lund BC et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the north american olanzapine trial. J Clin Psychopharm. 2001;(21):14-20
6. Bachmann CJ, Haberhausen M et al. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. Ther Drug Mon 2008;30:108-112
7. Perry PJ, Sanger T et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. J Clin Psychopharm. 1997;17(6):472-477
8. Berna M, Ackermann B et al. Determination of olanzapine in human blood by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Short communication. J of Chrom B 2002;767:163–168
9. Skogh E, Reis M et al. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. Ther Drug Monit. 2002;24(4):518-26.
10. Fisher DS, Partridge SJ et al. Stability of some atypical antipsychotics in human plasma, haemolysed whole blood, oral fluid, human serum and calf serum. Forensic Science International. 2013 epub, ahead of print (april 2013)
11. Citrome L, Stauffer VL et al. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(3):278-83.
12. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking and comedication. Ther Drug Mon 2003;25:46-53
13. Theisen FM, Haberhausen M et al. Serum levels of olanzapine and its N-desmethyl and 2-hydroxymethyl metabolites in child and adolescent psychiatric disorders: effects of dose, diagnosis, age, sex, smoking, and comedication. Ther Drug Monit. 2006;28(6):750-9.
14. Rao TA, Hiemke C et al. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. [Article in German] Fortschr Neurol Psychiatr. 2001;69(12):580-2.
15. Pateet L, Morrens M et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. Ther Drug Mon 2012;34:629-651
16. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens—when does therapeutic become toxic? J Forensic Sci. 2000;45(2):418-21.
17. Martindale, monografie olanzapine. Micromedex 2.0. Geraadpleegd 25-02-2013

18. Drugdex, monografie olanzapine. Micromedex 2.0. Geraadpleegd 25-02-2013
19. Summary of product characteristics Zyprexa, geraadpleegd 24-02-2013
20. Nozawa M, Ohnuma T et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. *Ther Drug Mon* 2008;30:35-40
21. Laika B, Leucht S et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *The pharmacogen J.* 2010;10:20-29.
22. Soderberg MM, Haslemo T et al. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure. *Pharmacogen and genomics* 2013;23:279-285
23. Markowitz, J S. DeVane, C. L. Suspected Ciprofloxacin Inhibition of Olanzapine Resulting in Increased Plasma Concentration. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 1999;19(3):289-291
24. Haslemo T, Olsen K et al. Valproic acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine-an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Mon* 2012;34:512-517
25. Olesen O, Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit.* 1998;21(1):87-90.
26. Penzak SR, Hon YY et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J. Clin. Pharm.* 2002;22(4): 366-70

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: J. Aleman, ziekenhuisapotheker i.o. en ME. Attema- de Jonge, ziekenhuisapotheker.

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, 2013, maart.

Bijlage

Revisie