

Folia Pharmacotherapeutica november 2018

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) en postinjectiesyndroom

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking werd recent op de hoogte gebracht van een vermoedelijk geval van postinjectiesyndroom na toediening van olanzapine in een preparaat met verlengde afgifte (olanzapinepamoaat, injecteerbare suspensie (i.m.) met verlengde afgifte: Zypadhera®). Het ging om een 66-jarige patiënte die twee uur na de injectie hypertensie, agitatie en duizeligheid ontwikkelde, en moest worden gehospitaliseerd; het bewustzijnsniveau was normaal. De symptomen persisteerden gedurende ongeveer 12 uur. De patiënte werd reeds gedurende twee jaar behandeld met Zypadhera® (dosering: 300 mg om de vier weken), en had nog geen dergelijke symptomen doorgemaakt.

Het postinjectiesyndroom (*post injection delirium/sedation syndrome*) is een bekend ongewenst effect na toediening van olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat). Bij een postinjectiesyndroom komt de totale dosering, die bedoeld is voor een periode van 2 tot 4 weken, kort na de injectie vrij en ontstaat een acute intoxicatie (overdosering) met olanzapine. Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit: slaperigheid, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, bewegingsdrang, extrapiramidale symptomen, parkinsonisme, onrust, delier, hypo- of hypertensie, tachycardie, hypothermie, verlengd QT-interval; in een casus beschreven in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*¹ was ook sprake van verlaagde zuurstofsaturatie. De symptomen van postinjectiesyndroom treden meestal binnen het uur na de injectie op, zelden 1 tot 3 uur na de injectie, en zeer zelden na meer dan 3 uur. De behandeling is symptomatisch, en herstel treedt binnen de 12 tot 72 uur op.¹



- Het postinjectiesyndroom wordt veroorzaakt door een niet-bedoeld, versneld vrijkomen van olanzapinepamoaat in de algemene circulatie. Dit kan gebeuren wanneer bijvoorbeeld tijdens de injectie een bloedvat wordt beschadigd, en olanzapinepamoaat vervolgens weglekt vanuit het spierweefsel naar de algemene circulatie. Omdat olanzapinepamoaat (een zout) veel beter en sneller oplosbaar is in bloed dan in spierweefsel, zullen bij contact met bloed snel hoge plasmaconcentraties worden bereikt.
- Symptomen van olanzapine-overdosering treden niet onmiddellijk op na de injectie van het depot-preparaat en contact met bloed, aangezien olanzapine eerst nog moet vrijgesteld worden uit het olanzapinepamoaat. Dit is in tegenstelling tot overdosering met snelwerkend olanzapine, waarbij symptomen zeer snel optreden en de kans van respiratoire depressie groter is.²
- Analyse van de beschikbare gegevens wijst momenteel niet op een risico van postinjectiesyndroom met de andere antipsychotica in depot-preparaat, maar meer onderzoek is nodig om hierover uitsluitel te hebben.³

Volgens de SKP van Zypadhera® ontstaat het postinjectiesyndroom bij < 0,1% van de injecties en bij 2% van de patiënten (geschatte incidentie op basis van klinische studies); zowel een hogere incidentie¹ als een lagere incidentie⁴ is evenwel gesuggereerd. In een post-marketingstudie was de incidentie hoger bij mannen en bij hoge dosis (> 350 mg).⁴

Om het risico van postinjectiesyndroom na toediening van olanzapinepamoaat (Zypadhera®) te beperken of snel te detecteren, worden een aantal **voorzorgsmaatregelen** voorgesteld.^{1,5}

- Gebruik van de juiste injectietechniek, waarbij met aspiratie wordt gecontroleerd of de naald niet intravasculair is gepositioneerd.
- Na elke injectie dient de patiënt gedurende minstens 3 uur geobserveerd te worden (d.w.z. minstens één keer per uur controleren op tekenen van een mogelijk postinjectiesyndroom) door gekwalificeerd personeel, en dit ter plaatse in een zorginstelling.
- Na het verlaten van de zorginstelling, moet de patiënt (of de begeleider) alert blijven voor

symptomen van postinjectiesyndroom, en de patiënt moet op de hoogte zijn waar hij hulp kan vinden in het geval symptomen optreden. De patiënt dient geen voertuig te besturen noch een machine te bedienen voor de rest van de dag.

Commentaar van het BCFI

In de Folia van maart 2013 werd aandacht besteed aan de langetermijnbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie. In verband met depotpreparaten waren de conclusies dat zij een voordeel kunnen bieden op het vlak van therapietrouw, maar dat het onduidelijk is of dit ook leidt tot betere klinische uitkomsten (bv. minder herval), en dat er geen harde evidentie is om de voorkeur te geven aan een of ander depotpreparaat. Er werd gesteld dat de toediening van een depotpreparaat te overwegen is voor patiënten met schizofrenie die hier voorkeur voor hebben of bij duidelijke problemen van therapietrouw met de dagelijkse orale preparaten. De sindsdien bijgewerkte aanbeveling van het Britse *National Institute for Health and Care Excellence*⁶ blijft deze conclusie ondersteunen. Bij de keuze voor een antipsychoticum zal men zich vooral laten leiden door het individuele antwoord, de ongewenste effecten (met aandacht voor o.a. de extrapiramidale symptomen, de metabole effecten zoals gewichtstoename, de seksuele stoornissen, sedatie), de therapietrouw en de kostprijs.

Specifieke bronnen

- 1 Wilms EB, van der Velden MT, van Essen FH en ten Brink C. Postinjectiesyndroom na depotinjectie met olanzapine. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A7885
- 2 McDonnell et al., Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism *BMC Psychiatry* 2010, 10:45 (doi: 10.1186/1471-244X-10-45)
- 3 Novakovic V et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics and the Development of Postinjection Delirium/Sedation Syndrome (PDSS). *Clinical Neuropharmacology* 2013; 36: 59-62 (doi: 10.1097/WNF.0b013e3182854f70)
- 4 Meyers et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *BJPsych Open* 2017; 3; 186-192. (doi: 10.1192/bjpo.bp.116.004382)
- 5 SKP Zypadhera® + de bijkomende risicobepalende maatregelen die te consulteren zijn via het symbool ▼ ter hoogte van de specialiteit Zypadhera® op de BCFI-website (of direct via deze link)
- 6 NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline CG178. Via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.