

Indicatie

Oraal:

- matig tot ernstige manische episodes
- schizofrenie
- preventief als recidief bij een bipolaire stoornis waarbij in de manische episode olanzapine effectief bleek.(1,2)

Intramusculaire injectie:

- kortdurend gebruik voor snelle controle van agitatie en verstoord gedrag bij schizofrenie of een manische episode (wanneer orale therapie niet geschikt is).
- onderhoudsbehandeling van schizofrenie wanneer de patiënt voldoende gestabiliseerd is met oraal olanzapine.(1,2)

Olanzapine wordt off-label gebruikt voor:

- behandeling van delier
- behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie
- psychose bij de ziekte van Parkinson

Deze laatste drie indicaties worden hier besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Olanzapine wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van een delier wegens weinig en wisselend bewijs van effectiviteit bij ouderen en veel bijwerkingen, vooral sedatie.

Wanneer bij een delier wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **haloperidol** of **risperidon**.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie

Olanzapine wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling agitatie/agressie en psychose bij dementie wegens weinig en wisselend bewijs van effectiviteit bij ouderen en veel bijwerkingen, vooral sedatie.

Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

Psychose bij de ziekte van Parkinson

Olanzapine wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van psychose bij de ziekte van Parkinson wegens weinig en wisselend bewijs van effectiviteit bij ouderen en extrapiramidale bijwerkingen.

Wanneer bij de behandeling van psychose bij de ziekte van Parkinson wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **clozapine**.

Dosering: bij ouderen is een lagere dosering dan de aanbevolen dosering bij jongere volwassenen nodig. Startdosering 1,25-2,5 mg oraal.

Bij snelle controle van agitatie en gestoord gedrag: intramusculaire injectievloeistof: startdosering bij ouderen >60 jaar 2,5-5 mg, afhankelijk van de klinische toestand na 2 uur een tweede injectie van 2,5-5 mg, met een maximum van 3 injecties/dag. Er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(4)

Gebruiksgemak:

- oraal: 1-2 maal daagse dosering, de omhulde tablet mag niet worden fijngemalen.
- i.m. injectie: 1-3 injecties per dag.

Stoppen van de medicatie: acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zeer zelden gemeld (>0,01% - <0,1%) wanneer olanzapine abrupt wordt gestopt.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. Olanzapine werd in twee trials bestudeerd.(5)

Er is een stoprichtlijn en algoritme beschikbaar.(6,7)

Ervaring: het aantal in RCTs bestuurd oude patiënten is voor:

Delier: klein aantal (149 patiënten).(8-12)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: middel groot aantal (>600 patiënten).(13-26)

Psychoses bij de ziekte van Parkinson: zeer klein aantal (75 patiënten).(27-29)

Effectiviteit:

Delier: olanzapine (gemiddelde dosis 7,1 mg, n=21) is gedurende 2 jaar vergeleken met risperidon (1,3 mg, n=21), haloperidol (5,5 mg, n=21) en aripiprazol (18,3 mg n=21) bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen voor kankerbehandeling (leeftijd 64-70 jaar). De Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) score nam af voor olanzapine (van 19,4 naar 11,7 p<0,01), maar sterker voor risperidon (van 18,6 naar 7,1, p<0,001), haloperidol (van 19,9 naar 6,8, p<0,001) en aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 p< 0,001).(8)

Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met een delier daalde na een week de CGI-SI scores met olanzapine (1,25-2,5 mg oraal, n=74) bij 82%, met haloperidol (2,5-10 mg i.m., n=72) bij 88% en bij de controlegroep (n=29) bij 31%. Olanzapine en haloperidol hadden een vergelijkbaar effect, maar bij olanzapine trad het effect sneller op.(9)

Olanzapine (4,5 mg, n=28, gemiddelde leeftijd: 67±6 jaar) is vergeleken met haloperidol (6,5 mg, n=45, gemiddelde leeftijd 63±11 jaar) bij patiënten met een delier die waren opgenomen op de intensive care. Zowel de deliriumindex als het benzodiazepine-gebruik nam af in beide behandelgroepen.(10)

Olanzapine is bij ouderen (gemiddeld 8,2 mg, n=11, leeftijd: 64±23 jaar) vergeleken met haloperidol (gemiddeld 5,1 mg, n=11, leeftijd: 65±18 jaar). De Delirium Rating Scale (DRS) nam af voor olanzapine (van 17,9±4,4 tot 10,3±4,8) en haloperidol (van 20,1±5,2 tot 11,1±7,1).(11)

Twee single-blinde studies in de algemene populatie lieten een significante verbetering zien van het delier na 6-7 dagen behandeling met olanzapine, niet significant verschillend van risperidon.(12,13)

Agitatie/agressie bij dementie

Meta-analyse en review

In een netwerk meta-analyse met 36 RCT werden 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82 ± 5 jaar) bestudeerd voor de behandeling van agitatie bij dementie. Olanzapine was niet significant effectiever in vergelijking met placebo (OR 1,58; 95%BI, 0,80–3,15). Risperidon (OR 1,96; 95%BI, 1,49–2,59) was significant effectiever dan placebo en van alle bestudeerde antipsychotica het meest effectief. Haloperidol was het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37).(14)

Meta-analyses en reviews tonen dat het korte termijn gebruik (tot 12 weken) van antipsychotica bij de behandeling van agressie bij patiënten met Alzheimer een gunstig effect laten zien. Het meeste bewijs is afkomstig van studies met risperidon.(15-17)

In een RCT voor behandeling van agitatie bij patiënten met dementie (Alzheimer of vasculair, gemiddelde leeftijd $77,6 \pm 9,7$ jaar, spreiding 54-97 jaar) waren snelwerkend intramusculair olanzapine (2,5 mg n=71, 5 mg, n=66) en lorazepam (10 mg, n=68) significant ($p < 0.05$) beter na 2 uur dan placebo (n=67) op de PANSS Excited Component (PANSS-EC) en Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES) en voor 5 mg olanzapine en lorazepam op de Cohen-Mansfield Agitation Inventory. Na 24 uur was olanzapine significant ($p = 0.02$) beter op de PANSS-EC dan placebo, maar lorazepam niet ($p = 0.06$). (18)

In een RCT bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 82 jaar) nam agitatie met behandeling gedurende 5 weken niet significant af bij het gebruik van olanzapine (2,5-7,5 mg, n=30) of haloperidol (1-3 mg, n=28).(19)

Psychose bij dementie

In een RCT werden oude patiënten (n=652, gemiddelde leeftijd $76,6 \pm 10.4$ jaar) met wanen en hallucinaties bij de ziekte van Alzheimer behandeld met vaste doseringen olanzapine (1.0 n=129, 2.5 n=134, 5.0 n=125, 7.5 mg/dag n=132) of placebo (n=129). Repeated-measures analyse toonde significante verbetering vergeleken met baseline in NPI/NH Psychose Total scores (som van de wanen en hallucinaties items) bij alle vijf doseringen ($p < 0.001$), maar geen significant verschil op week 10 (eindpunt). Met Last Observation Carried Forward (LOCF) analyse was er een significante verbetering met 7,5 mg olanzapine (-6.2 ± 4.9) in vergelijking met placebo (-5.0 ± 6.1 , $p = 0.008$). (20)

In andere reviews en studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.

In een meta-analyse van 16 placebogecontroleerde studies (gemiddelde leeftijd 81 jaar) waren risperidon en aripiprazol effectief in het verminderen van agressie, agitatie en psychoses bij patiënten met dementie, maar olanzapine niet.(21)

In een systematische review van 14 effectiviteitstudies waren in zeven van de tien studies haloperidol, risperidon en olanzapine effectiever in vergelijking met placebo bij de behandeling van agressie en psychoses bij patiënten met dementie. Een directe

vergelijking tussen atypische en klassieke antipsychotica resulteerde niet in een statistisch significant verschil.(22)

Een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 6-weekse studie werd verricht bij 206 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 83 jaar, spreiding 61-97 jaar, 60% vrouw) met psychose en/of agitatie/agressie bij de ziekte van Alzheimer in een Amerikaans verpleeghuis. Patiënten werden behandeld met een vaste dosering olanzapine (5, n=56, 10, n=50, of 15 mg/dag, n=53) of placebo (n=47). Het primaire eindpunt was de som van de Agitatie/Aggressie, Hallucinaties en Wanen items (Core Totaal) van de Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home versie. Olanzapine 5 en 10 mg/dag waren significant beter dan placebo op de Core Total (-7.6 vs -3.7 ($p<0.001$) respectievelijk -6.1 vs -3.7 ($p=0.006$)), maar 15 mg/dag olanzapine was niet significant beter dan placebo. De Occupational Disruptiveness score, die de invloed meet van de psychose en agitatie/agressie op de zorgverlener, verminderde significant met 5 mg/dag olanzapine vergeleken met placebo (-2.7 vs -1.5; $p=0.008$). (23)

Zowel olanzapine (2,5-10 mg, n=204) als risperidon (0,5-2 mg, n=196) en placebo (n=94) gaven bij ouderen (gemiddelde leeftijd 78 jaar) in een dubbelblinde 10 weekse studie verbetering op de NPI (Neuropsychiatric Inventory) en CGI-S Psychosis. Er was geen significant verschil ten opzichte van placebo.(24)

In een RCT werden 421 patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 78 jaar) gerandomiseerd tussen olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), risperidon (1 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag) of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor olanzapine (22 weken) en risperidon (26 weken) in vergelijking met quetiapine (9 weken) en placebo (9 weken). Bij respectievelijk 32%, 29%, 26% en 21% van de patiënten in de olanzapine-, risperidon-, quetiapine- en placebogroep was er een verbetering van de CGI-C score (niet significant).(25)

Psychose bij de ziekte van Parkinson

Olanzapine (4 mg, leeftijd: 75 ± 6 jaar, n=9) is bij ouderen vergeleken met clozapine (13 mg, leeftijd: 72 ± 5 jaar, n=9). Psychotische symptomen namen af met clozapine (71%) en olanzapine (62%) op de Neuro Psychiatrische Inventory scale.(27)

Olanzapine (2,5-15 mg) is bij ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar) in vergelijking met placebo niet significant effectiever.(28)

Olanzapine (2,5-15 mg, n=7) vergeleken met clozapine (6,25-50 mg, n=8) gaf bij ouderen (leeftijd: 72 ± 8 jaar) geen significant verschil in totale Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS).(29)

Bijwerkingen:

Algemene bijwerkingen

In een onderzoek met olanzapine (7,1 mg, n=21), haloperidol (5,5 mg, n=21) en aripiprazol (18,3 mg n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar) met delier had 43% (olanzapine), 19% (haloperidol) en 10% (aripiprazol) van de patiënten een bijwerking. De meest voorkomende bijwerking was sedatie (29%), bij het gebruik van olanzapine.(8)

In een 10 weekse RCT bij oude patiënten (n=652, gemiddelde leeftijd 76,6±10.4 jaar) met wanen en hallucinaties bij de ziekte van Alzheimer kwamen gewichtstoename, anorexie en urine-incontinentie significant vaker voor bij olanzapine in vergelijking met placebo, extrapiramidale bijwerkingen niet (geen statische cijfers beschikbaar).(20)

In een dubbelblinde 10-weekse studie kwam slaperigheid vaker voor bij het gebruik van olanzapine (23%) en risperidon (19%) dan bij placebo (9%, p=0,007). Urinaire incontinentie (olanzapine: 9%, risperidon: 13% en placebo: 1%, p=0,001) en vijandig gedrag (olanzapine: 7%, risperidon: 7% en placebo: 1%, p=0,070) kwamen ook vaker voor in vergelijking met placebo.(24)

In een RCT bij de behandeling van Alzheimer patiënten met agressie, psychoses of agitatie beëindigden 24%, 18%, 16% en 5% van de patiënten de behandeling (n=421, gemiddelde leeftijd 78 jaar) met respectievelijk olanzapine, risperidon, quetiapine en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid.(25)

Sterfte

Nieuw gebruik van antipsychotica bij patiënten met demantie (gemiddelde leeftijd: 83 jaar) is geassocieerd met een toegenomen risico op sterfte (op tijdstip: 30 dagen), vergeleken met niet-gebruik bij thuiswonende ouderen (aHR 1,31 95% BI 1,02-1,70) en ouderen in de langdurige zorg (aHR 1,55 95% BI 1,15-2,07). Het risico leek aan te houden tot 180 dagen na eerste gebruik.(30)

Mortaliteit is bij olanzapine (n=4.716), risperidon (n=13.356), haloperidol (n=2.855), en quetiapine (n=10.651) bij ouderen (≥65 jaar) onderzocht in vergelijking met niet-gebruikers. Voor risperidon is het toegenomen risico in de eerste 30 dagen: 3,7% (95% BI 2,2-5,3%, p<0,01) met NNH 27 (95% BI 19-46). Haloperidol gaf het grootste risico op mortaliteit: 3,8% (95% BI 1,0-6,6%, p<0,01) met NNH 26 (95% BI 15-99), olanzapine 2,5% (95% BI 0,3-4,7%, p=0,02) met NNH 40 (95% BI 21-312) en quetiapine 2,0% (95% BI 0,7-3,3%, p<0,01) met NNH 50 (95% BI 30-150).(31,32)

Extrapiramidale bijwerkingen, vallen en sedatie

Olanzapine (gemiddeld 1,8±0,6 mg, n=15) is gedurende 7 dagen bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 70 jaar) met delier vergeleken risperidon (gemiddeld 0,6±0,2 mg, n=17). Tremor en bradykinesie kwamen voor bij olanzapine (7%) en risperidon (12%). Athisie kwam alleen voor bij olanzapine (13%).(12)

Olanzapine (2,5-15 mg, n=7) vergeleken met clozapine (6,25-50 mg, n=8) gaf bij ouderen (leeftijd: 72±8 jaar) door de kleine aantallen geen significant verschil in totale Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS). De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep.(29)

Olanzapine (2,5-10 mg, n=18) gaf vergeleken met placebo (n=12) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 71±7 jaar) een verbetering op de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) item-2 (denkstoornis), maar dat was niet statistisch significant.(30)

In een cohort studie bij 12.145 nieuwe gebruikers van antipsychotica is het aantal patiënten dat naar de spoed eisende hulp moest of opgenomen werd in het ziekenhuis vanwege een valincident vergelijkbaar voor olanzapine: 123 (3%), risperidon: 179 (4%) en quetiapine: 115 (4%).(34)

Olanzapine (4 mg, leeftijd: 75±6 jaar, n=9) is bij ouderen vergeleken met clozapine (13 mg, leeftijd: 72±5 jaar, n=9). Bij het gebruik van olanzapine moesten 3 patiënten stoppen met de studie vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. Clozapine zorgde voor slaperigheid, vallen, orthostatische hypotensie en syncope.(27)

In een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 6-weekse studie kwam slaperigheid significant vaker voor met olanzapine (25.0%-35.8%) en evenwichtstoornissen bij 5 (19.6%) of 15 mg/dag (17.0%).(23)

Olanzapine (n=204; 2.5 mg-10 mg gaf bij ouderen (leeftijd: 78 jaar) significant vaker slaperigheid (23%, p=0.002), dan bij placebo (9%). Slaperigheid bij risperidon n=196; 0,5-2 mg, gemiddeld 1 mg/dag) bedroeg 19% (tov placebo: p=0.024) Stoppen van de behandeling vanwege bijwerkingen kwam significant vaker voor bij olanzapine (16,2%) dan bij risperidon (8,7%) of placebo (3,2%).(24)

Cerebrovasculair accident

Het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) of kortstondige ischemische aanval (TIA) is bij ouderen (leeftijd: 78 jaar) vergelijkbaar voor olanzapine, risperidon en quetiapine.(24)

In een retrospectieve analyse van drie observationele cohort studies bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 77 jaar) met dementie, die olanzapine, risperidon of quetiapine gebruikten, kwam een cerebrovasculair accident (CVA) of kortstondige ischemische aanval (TIA) voor bij olanzapine (0,11%), risperidon (0,30%) en quetiapine (0,35%).(35)

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(36)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(37)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste

week na start van de (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(38)

In een retrospectieve cohortstudie werd bij nieuwe gebruikers van antipsychotica (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouw) het risico op pneumonie onderzocht. Van de patiënten gebruikten er 41.780 quetiapine 31.048 risperidon, 11.375 olanzapine, 6790 aripiprazol en 1241 ziprasidon (niet in Nederland geregistreerd). Na een jaar follow-up hadden 12.411 (13%) van de patiënten een pneumonie. Het gebruik van olanzapine (HR 1,10 95% BI 1,04-1,16) en risperidon (HR 1,14 95% BI 1,10-1,18) zorgden in vergelijking met quetiapine voor een toegenomen risico op pneumonie in oudere patiënten.(39)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(40)

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: de gemiddelde eliminatiewaardetijd van olanzapine is bij ouderen (≥ 65 jaar) verlengd tot 52 uur (bij < 65 jaar 34 uur) en de klaring is iets afgenomen (17,5 ivm 18,2 l/uur).(1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij ouderen is een lager dan de aanbevolen dosering bij jongere volwassen nodig. Startdosering 1,25-2,5 mg oraal.

Bij snelle controle van agitatie en gestoord gedrag: intramusculaire (i.m.) injectievloeistof: startdosering bij ouderen > 60 jaar 2,5-5 mg, afhankelijk van de klinische toestand na 2 uur een tweede injectie van 2,5-5 mg, met een maximum van 3 injecties/dag.

Er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(4)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Een lagere startdosering (5 mg/dag) wordt niet routinematig aanbevolen, maar dient overwogen te worden voor personen van 65 jaar en ouder indien klinische factoren dit rechtvaardigen.(1)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: een lagere startdosering (5 mg) dient overwogen te worden.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet, omhuld: 1 x daagse dosering, niet fijnmalen.

Tablet, orodispergeerbaar: 1x daagse dosering, in de mond laten oplossen of vlak voor gebruik dispergeren in een vol glas water

Injectie: 1-2x een injectie, max: 3x een injectie.

I.m. injectie met gereguleerde afgifte: 1x per 2-4 weken.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Acute symptomen zoals transpireren, slapeloosheid, tremor, angst, misselijkheid of braken zijn zeer zelden gemeld (>0,01% - <0,1%) wanneer olanzapine abrupt wordt gestopt.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. Olanzapine werd in twee trials bestudeerd.(5)

Antipsychotica zijn potentieel ongewenst bij een voorgeschiedenis van val of valneiging, vanwege een verhoogd risico op vallen door bijwerkingen zoals sedatie, parkinsonisme, orthostatische hypotensie, duizeligheid.(6)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

STOPP D9 criteria: Het gebruik van antipsychotica bij patiënten met probleemgedrag bij dementie: vanwege beperkte effectiviteit en een verhoogd risico alleen gebruiken tenzij symptomen zeer ernstig zijn en niet- medicamenteuze maatregelen geen effect hebben.

Bij gebruik langer dan een maand is er risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen. Er is een stop richtlijn en algoritme beschikbaar.(6,7)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar:

Delier: klein aantal (149 patiënten).(8-12)

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: middel groot aantal (>600 patiënten).(13-26)

Psychoses bij de ziekte van Parkinson: zeer klein aantal (75 patiënten).(27-29)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2018)?

65-74 jaar: 2.822 mannen en 3.949 vrouwen.

75+ jaar: 1.511 mannen en 3.504 vrouwen.

Olanzapine is sinds 1996 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Delier

Olanzapine (gemiddelde dosis 7,1 mg, n=21) is gedurende 2 jaar vergeleken met risperidon (gemiddelde dosis 1,3 mg, n=21), haloperidol (gemiddelde dosis 5,5 mg, n=21) en aripiprazol (gemiddelde dosis 18,3 mg n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw) met delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling. De ernst van het delier werd gemeten met de Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS met 10-items en 4-punten schaal verdeling). De MDAS-score nam af in elke medicatiegroep. Deze afname was voor olanzapine (van 19,4 naar 11,7 p<0,01), risperidon (van 18,6 naar 7,1, p<0,001), haloperidol (van 19,9 naar 6,8, p<0,001) en aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 p< 0,001) vergelijkbaar.(8)

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie is olanzapine (1,25-2,5 mg oraal, streefdosering 1,25-25 mg/dag, n=74) vergeleken met haloperidol (2,5-10 mg intramusculair, n=72) en een controlegroep (n=29) bij patiënten met delier (gemiddelde leeftijd: 73 jaar, 36% vrouw). In de controlegroep kregen de patiënten uitsluitend een somatische behandeling gericht op delier. Na behandeling van een week waren de CGI-SI scores in zowel de olanzapinegroep (82%), haloperidolgroep (88%) en controlegroep (31%) significant lager (p<0,01). Olanzapine en haloperidol hadden een vergelijkbaar effect op de behandeling van een delier bij kwetsbare ouderen, bij het gebruik van olanzapine trad het effect wel sneller op in vergelijking met haloperidol.(9)

Het gebruik van olanzapine (4,5 mg, range 2,5-13,5 mg, n=28, gemiddelde leeftijd: 67±6 jaar, 21% vrouw) is vergeleken met haloperidol (6,5 mg, range 1-28 mg, n=45, gemiddelde leeftijd 63±11 jaar, 31% vrouw) bij patiënten met een delier die waren opgenomen op de intensive care. Gedurende vijf dagen na de diagnose delier, werden de patiënten geobserveerd. Zowel de delirium index als het benzodiazepinegebruik nam gedurende de observatieperiode in beide behandelgroepen af (exacte getallen niet beschikbaar).(10)

Olanzapine is bij ouderen (gemiddeld 8,2 mg, n=11, gemiddelde leeftijd: 64±23 jaar, 45% vrouw) vergeleken met haloperidol (gemiddeld 5,1 mg, n=11, gemiddelde leeftijd: 65±18 jaar, 9% vrouw). De Delirium Rating Scale (DRS) nam af voor olanzapine (van 17,9±4,4 tot 10,3±4,8) en haloperidol (van 20,1±5,2 tot 11,1±7,1). De gemiddelde verbetering was voor olanzapine: 7,2 en voor haloperidol: 10.(11)

In een gerandomiseerde open (rater geblindeerde) trial werden patiënten met een delier behandeld met risperidon (n=20, gemiddelde leeftijd 47 jaar, spreiding 25-78 jaar, 10% vrouw), met haloperidol (n=21, gemiddelde leeftijd 4 jaar, spreiding 20-72 jaar, 38% vrouw) of met olanzapine (n=23, gemiddelde leeftijd 45 jaar, spreiding 19-78 jaar, 39% vrouw). Doseringen varieerden met risperidon van 0,25-4 mg, haloperidol van 0,25-10 mg en olanzapine van 1,25-20 mg. Er was een significante daling van de Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R98) over een periode van zes dagen bij alle drie behandelingen, zonder onderling verschil.(12)

In een gerandomiseerde open (rater geblindeerde) trial zijn risperidon (n=17, leeftijd 67±12, 47% vrouw) en olanzapine (n=15, 68±11, 40% vrouw) vergeleken bij patiënten met een delier over een periode van zeven dagen. De respons (>50% daling op de Delirium Rating Scale-Revised-98) bedroeg 64,7% met risperidon en 73,3% met olanzapine (niet-significant verschillend). De respons was met risperidon significant

($p=0.009$) kleiner bij patiënten ≥ 70 jaar (33%) dan bij patiënten < 70 jaar (100%). Bij olanzapine was dit 70% bij patiënten ≥ 70 jaar en 80% bij patiënten < 70 jaar.(13)

Agitatie/agressie bij dementie

Meta-analyse en review

In een netwerk meta-analyse met 36 RCT werden 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82 ± 5 jaar) bestudeerd voor de behandeling van agitatie bij dementie. Olanzapine was niet significant effectiever in vergelijking met placebo (OR 1,58; 95%BI, 0,80–3,15). Risperidon (OR 1,96; 95%BI, 1,49–2,59) was significant effectiever dan placebo en van alle bestudeerde antipsychotica het meest effectief. Haloperidol was het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37).(14)

In een systematische review van Maher et al. (2011) werden 14 placebogecontroleerde studies bij demente ouderen met probleemgedrag geïncludeerd. De auteurs concludeerden dat aripiprazol, olanzapine en risperidon werden geassocieerd met een klein, maar statistisch significant gunstig effect bij de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie. De doseringen in de verschillende geïncludeerde studies waren verschillend, maar over het algemeen 50% lager dan de jong volwassenen dosering.(15)

In een review van Ballard en Waite (2006) werden negen placebogecontroleerde studies met atypische antipsychotica geïncludeerd. De auteurs concludeerden dat olanzapine en risperidon in vergelijking met placebo effectief waren in het verminderen van agressie bij patiënten met dementie.(16)

In een meta-analyse van Ballard et al. (2006) werd de effectiviteit van antipsychotica (olanzapine, haloperidol en risperidon) bij de behandeling van probleemgedrag bij Alzheimer patiënten onderzocht. De auteurs concludeerden dat het korte termijn gebruik (tot 12 weken) van antipsychotica bij de behandeling van agressie bij patiënten met Alzheimer een gunstig effect liet zien. De meeste evidence is afkomstig van studies met risperidon. De evidence bij de behandeling van andere symptomen van agitatie (zoals rusteloosheid en schreeuwen) en psychoses was onduidelijk en mogelijk minder gunstig. Er is geen bewijs die het lange termijn gebruik van antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie ondersteunt.(17)

In een dubbelblinde RCT is snelwerkend intramusculair olanzapine (2,5 of 5 mg) vergeleken met lorazepam (10 mg) of placebo voor behandeling van agitatie bij patiënten met dementie (Alzheimer of vasculair, gemiddelde leeftijd $77,6 \pm 9,7$ jaar, spreiding 54-97 jaar, 61% vrouw). Na 2 uur was er een significante ($p < 0.05$) verbetering met zowel olanzapine als lorazepam in vergelijking met placebo op de PANSS Excited Component (PANSS-EC) en Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES) en voor 5 mg olanzapine en lorazepam op de Cohen-Mansfield Agitation Inventory. Na 24 uur was olanzapine significant ($p=0.02$) beter op de PANSS-EC dan placebo, maar lorazepam niet ($p=0.06$).(18)

In een RCT werd bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 82 jaar, 57% vrouw) het gebruik van olanzapine (2,5-7,5 mg, $n=30$) vergeleken met haloperidol (1-3 mg, $n=28$) gedurende 5 weken. De Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) is een 29-items, 7-punts observationeel instrument om agitatie te meten. Agitatie nam niet significant af voor

zowel olanzapine als haloperidol. Het verschil in totale CMAI-score van baseline tot eindpunt was voor olanzapine -10,07 en voor haloperidol -16,57 ($p=0,338$).⁽¹⁹⁾

Psychose bij dementie

In een 10 weekse RCT werden oude patiënten ($n=652$, gemiddelde leeftijd $76,6\pm 10,4$ jaar, 75% vrouw) met wanen en hallucinaties bij de ziekte van Alzheimer behandeld met vaste doseringen olanzapine (1.0 $n=129$, 2.5 $n=134$, 5.0 $n=125$, 7.5 mg/dag $n=132$) of placebo ($n=129$). Repeated-measures analyse toonde significante verbetering vergeleken met baseline in NPI/NH Psychose Total scores (som van de wanen en hallucinaties items) bij alle vijf doseringen ($p<0.001$), maar geen significant verschil op week 10 (eindpunt). Met Last Observation Carried Forward (LOCF) analyse was er een significante verbetering met 7,5 mg olanzapine (-6.2 ± 4.9) in vergelijking met placebo (-5.0 ± 6.1 , $p = 0.008$). De Clinical Global Impression (CGI-C) scores toonden de grootste verbetering met 2,5 mg/dag olanzapine (2.8 ± 1.4 , $p = 0.030$) vergeleken met placebo (3.2 ± 1.4).⁽²⁰⁾

In andere reviews en studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.

In een meta-analyse van 16 placebogecontroleerde studies (gemiddelde leeftijd 81 jaar, 70% vrouw) werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica olanzapine, aripiprazol, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat risperidon en aripiprazol effectief waren in het verminderen van agressie, agitatie en psychoses bij patiënten met dementie, maar olanzapine niet.⁽²¹⁾

In een systematische review werden 14 effectiviteitstudies van verschillende antipsychotica geïnccludeerd. In zeven van de tien studies leken haloperidol, risperidon en olanzapine effectiever in vergelijking met placebo bij de behandeling van agitatie/agressie en psychoses bij patiënten met dementie. Een directe vergelijking tussen atypische en klassieke antipsychotica resulteerde niet in een statistisch significant verschil.⁽²²⁾

Placebogecontroleerde studies

Een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 6-weekse studie werd verricht bij 206 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 83 jaar, spreiding 61-97 jaar, 60% vrouw) met psychose en/of agitatie/agressie bij de ziekte van Alzheimer in een Amerikaans verpleeghuis. Patiënten werden behandeld met een vaste dosering olanzapine (5, $n=56$, 10, $n=50$, of 15 mg/dag, $n=53$) of placebo ($n=47$). Het primaire eindpunt was de som van de Agitatie/Aggressie, Hallucinaties en Wanen items (Core Totaal) van de Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home versie. Olanzapine 5 en 10 mg/dag waren significant beter dan placebo op de Core Total (-7.6 vs -3.7 ($p<0.001$) respectievelijk -6.1 vs -3.7 ($p=0.006$)), maar 15 mg/dag olanzapine was niet significant beter dan placebo. De Occupational Disruptiveness score, die de invloed meet van de psychose en agitatie/agressie op de zorgverlener, verminderde significant met 5 mg/dag olanzapine vergeleken met placebo (-2.7 vs -1.5 ; $p=0.008$).⁽²³⁾

In een dubbelblinde 10-weekse studie is het gebruik van olanzapine (2,5-10 mg, $n=204$, gemiddelde leeftijd: 78 jaar), risperidon (0,5-2 mg, $n=196$, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) en placebo ($n=94$, gemiddelde leeftijd: 80 jaar) vergeleken bij oudere patiënten (65% vrouw) met agitatie en psychosen bij dementie. In alle groepen werd verbetering aangetoond op onder andere de NPI (Neuropsychiatric Inventory) en CGI-S Psychosis

(Clinical Global Impression Severity scale). Er kon geen significant verschil ten opzichte van placebo worden aangetoond.(24)

In een RCT (CATIE-AD) werden 421 patiënten met agitatie en psychose bij Alzheimer (gemiddelde leeftijd 78 ± 8 jaar, 56% vrouw) gerandomiseerd tussen olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag, n=100), risperidon (1 mg/dag, n=85), quetiapine (56,5 mg/dag, n=94) of placebo (n=142). De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De tijd tot het beëindigen van de behandeling (vanwege alle redenen) was niet significant verschillend tussen olanzapine (gemiddeld 8,1 weken), quetiapine (5,3 weken), risperidon (7,4 weken) en placebo (8,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor olanzapine (22 weken) en risperidon (26 weken) in vergelijking met quetiapine (9 weken) en placebo (9 weken). Bij respectievelijk 32% 29%, 26% en 21% van de patiënten in de olanzapine, risperidon quetiapine- en placebogroep was er een verbetering van de CGI-C score (niet significant).(25)

Een beschrijvende analyse van bovenstaande CATIE-AD studie liet een grotere verbetering in totale NPI zien in vergelijking met placebo voor olanzapine ($p=0,007$) en risperidon ($p<0,001$). In de totale Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was er geen verschil tussen placebo of een behandeling met antipsychotica. Op de BPRS withdrawn depression factor was er een verslechtering in symptomen voor olanzapine in vergelijking met placebo ($p=0,003$). (26)

Psychosen bij de ziekte van Parkinson: olanzapine (4 mg, leeftijd: 75 ± 6 jaar, n=9) is bij ouderen vergeleken met clozapine (13 mg, leeftijd: 72 ± 5 jaar, n=9). Psychotische symptomen namen af met clozapine (71%) en olanzapine (62%) op de Neuro Psychiatische Inventory scale.(27)

Olanzapine (2,5-15 mg) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 32% vrouw) ten opzichte van de baseline significante verbetering in totale BPRS, totale NPI en CGI-S Psychosis scores, maar vergelijkbare effecten werden aangetoond met placebo.(28)

Olanzapine (2,5-15 mg, n=7) vergeleken met clozapine (6,25-50 mg, n=8) gaf bij ouderen (leeftijd: 72 ± 8 jaar) door de kleine aantallen geen significant verschil in totale Scale of Assessment of Positive Symptoms (SAPS).(29)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Het number needed to treat is niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Delier: het effect wordt binnen een week bereikt.(9)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Olanzapine (gemiddeld $1,8 \pm 0,6$ mg, n=15) is voor de behandeling van delier gedurende 7 dagen vergeleken bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 70 jaar) met risperidon (gemiddeld $0,6 \pm 0,2$ mg, n=17). De effectiviteit was significant minder goed bij patiënten ≥ 70 jaar in vergelijking met patiënten < 70 jaar ($p=0,024$). De response rate was

ongeacht leeftijd vergelijkbaar voor patiënten die olanzapine kregen. De response rate was erg laag bij patiënten ≥ 70 jaar ($p=0,009$) die risperidon kregen.(12)

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Algemene bijwerkingen

Olanzapine (7,1 mg, $n=21$) is vergeleken in een onderzoek van ruim 2 jaar met risperidon (1,3 mg, $n=21$), haloperidol (5,5 mg, $n=21$) en aripiprazol (18,3 mg $n=21$) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw) met delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling. In alle medicatiegroepen traden bijwerkingen op, die varieerden van 43% (olanzapine), 19% (haloperidol), 10% (aripiprazol) en 5% (risperidon). De meest voorkomende bijwerking was sedatie (29%) bij het gebruik van olanzapine.(8)

In een 10 weekse RCT werden oude patiënten ($n=652$, gemiddelde leeftijd $76,6 \pm 10,4$ jaar, 75% vrouw) met wanen en hallucinaties bij de ziekte van Alzheimer behandeld met vaste doseringen olanzapine (1.0 $n=129$, 2.5 $n=134$, 5.0 $n=125$, 7.5 mg/dag $n=132$) of placebo ($n=129$). Gewichtstoename, anorexie en urine-incontinentie kwamen significant vaker voor bij olanzapine in vergelijking met placebo, extrapiramidale bijwerkingen niet (geen statistische cijfers beschikbaar).(20)

In een dubbelblinde 10-weekse studie is het gebruik van olanzapine (2,5-10 mg, $n=204$, gemiddelde leeftijd: 78 jaar), risperidon (0,5-2 mg, $n=196$, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) en placebo ($n=94$, gemiddelde leeftijd: 80 jaar) vergeleken bij oudere patiënten met dementie. Slaperigheid kwam vaker voor bij het gebruik van olanzapine (23%) en risperidon (19%) dan bij placebo (9%, $p=0,007$). Urine incontinentie (olanzapine: 9%, risperidon: 13% en placebo: 1%, $p=0,001$) en vijandig gedrag (olanzapine: 7%, risperidon: 7% en placebo: 1%, $p=0,070$) kwamen ook vaker voor in vergelijking met placebo.(24)

In een RCT werd de veiligheid van de atypische antipsychotica olanzapine, risperidon en quetiapine bij de behandeling van Alzheimer patiënten ($n=421$, gemiddelde leeftijd 78 jaar) met agressie, psychoses of agitatie onderzocht. In totaal beëindigden 24%, 18%, 16% en 5% van de patiënten de behandeling met respectievelijk olanzapine, risperidon, quetiapine en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid.(25)

Sterfte

Nieuw gebruik van antipsychotica bij patiënten met dementie (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 67% vrouw) is geassocieerd met een toegenomen risico op sterfte (op tijdstip: 30 dagen), vergeleken met niet-gebruik bij thuiswonende ouderen (aHR 1,31 95% BI 1,02-1,70) en ouderen in de langdurige zorg (aHR 1,55 95% BI 1,15-2,07). Het risico leek aan te houden tot 180 dagen na eerste gebruik.(30)

In een retrospectieve cohortstudie is met behulp van een database het gebruik van olanzapine ($n=4.716$), risperidon ($n=13.356$, 3% vrouw), haloperidol ($n=2.855$) en quetiapine ($n=10.651$) onderzocht bij patiënten (≥ 65 jaar, 3% vrouw) met dementie. Haloperidol gebruikers liepen het grootste risico op mortaliteit (RR 1,54; 95% BI 1,38-1,73), gevolgd door risperidon (referentie), olanzapine (RR 0,99; 95% BI 0,89-1,10),

valproïnezuur en de derivaten (RR 0,91; 95% BI 0,78-1,06) en quetiapine (RR 0,73; 95% BI 0,67-0,80). Het risico bij haloperidol is het grootste gedurende de eerste 30 dagen, waarna het scherp en significant afneemt. Bij de andere middelen was het risico op mortaliteit significant gedurende de eerste 120 dagen, en nam af in de hier opvolgende 60 dagen.(31)

Bij de hierboven beschreven cohortstudie is het number needed to harm berekend. In vergelijking met niet-gebruikers is voor haloperidol het toegenomen risico op mortaliteit het hoogste: 3,8% (95% BI 1,0-6,6%, $p < 0,01$) met NNH 26 (95% BI 15-99). Voor risperidon is het toegenomen risico: 3,7% (95% BI 2,2-5,3%, $p < 0,01$) met NNH 27 (95% BI 19-46); olanzapine 2,5% (95% BI 0,3-4,7%, $p = 0,02$) met NNH 40 (95% BI 21-312) en quetiapine 2,0% (95% BI 0,7-3,3%, $p < 0,01$) met NNH 50 (95% BI 30-150).(32)

Extrapiramidale bijwerkingen, vallen en sedatie

Olanzapine (gemiddeld $1,8 \pm 0,6$ mg, $n = 15$) is voor de behandeling van delier gedurende 7 dagen vergeleken bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 70 jaar) met risperidon (gemiddeld $0,6 \pm 0,2$ mg, $n = 17$). Tremor en bradykinesie kwamen voor bij olanzapine (7%) en risperidon (12%). Acathisie kwam alleen voor bij olanzapine (13%). Slaperigheid of toename in de slaapduur was vergelijkbaar voor olanzapine en risperidon (33% en 30%, $p = 1,000$). (12)

Olanzapine (2,5-15 mg, $n = 7$) is vergeleken met clozapine (6,25-50 mg, $n = 8$) bij ouderen (leeftijd: 72 ± 8 jaar). De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep.(29)

Olanzapine (2,5-10 mg, $n = 18$) gaf vergeleken met placebo ($n = 12$) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 71 ± 7 jaar, 36% vrouw) een verbetering op de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) item-2 (denkstoornis), maar was niet statistisch significant. De totale UPDRS scores ($p < 0,05$) en getimed tikken ($p < 0,01$) verslechterden bij het gebruik van olanzapine in vergelijking met placebo.(33)

In een cohort studie bij 12.145 nieuwe gebruikers van antipsychotica is het aantal patiënten dat naar de spoed eisende hulp moest of opgenomen werd in het ziekenhuis vanwege een valincident vergelijkbaar voor olanzapine: 123 (3%), risperidon: 179 (4%) en quetiapine: 115 (4%).(34)

Olanzapine (4 mg, leeftijd: 75 ± 6 jaar, $n = 9$) is bij ouderen vergeleken met clozapine (13 mg, leeftijd: 72 ± 5 jaar, $n = 9$). Bij het gebruik van olanzapine moesten 3 patiënten stoppen met de studie vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. Clozapine zorgde voor slaperigheid, vallen, orthostatische hypotensie en syncope.(27)

In een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 6-weekse studie kwam slaperigheid kwam significant vaker voor met olanzapine (25.0%-35.8%) en evenwichtstoornissen bij 5 (19.6%) of 15 mg/dag (17.0%).(23)

Olanzapine ($n = 204$; 2.5 mg-10 mg gaf bij ouderen (leeftijd: 78 jaar) significant vaker slaperigheid (23%, $p = 0.002$), dan bij placebo (9%). Slaperigheid bij risperidon $n = 196$; 0,5-2 mg, gemiddeld 1 mg/dag) bedroeg 19% (tov placebo: $p = 0.024$). Stoppen van de

behandeling vanwege bijwerkingen kwam significant vaker voor bij olanzapine (16,2%) dan bij risperidon (8,7%) of placebo (3,2%).(24)

Cerebrovasculair accident

In een dubbelblinde 10-weekse studie is het gebruik van olanzapine (2,5-10 mg, n=204, gemiddelde leeftijd: 78 jaar), risperidon (0,5-2 mg, n=196, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) en placebo (n=94, gemiddelde leeftijd: 80 jaar) vergeleken bij oudere patiënten met dementie. Het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) of kortstondige ischemische aanval (TIA) is bij ouderen vergelijkbaar voor olanzapine, risperidon en quetiapine.(24)

In een retrospectieve analyse van drie observationele cohortstudies bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 77 jaar, 59% vrouw) met dementie die olanzapine, risperidon of quetiapine gebruikten, is onderzocht hoe vaak een cerebrovasculair accident (CVA) of kortstondige ischemische aanval (TIA) optrad. Dit kwam voor bij risperidon (0,30%), quetiapine (0,35%) en olanzapine (0,11%).(35)

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(36)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(37)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1.6; 95% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier werden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er geen relatie met de hoogte van de dosis.(38)

In een retrospectieve cohortstudie werd bij nieuwe gebruikers van antipsychotica (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouw) het risico op pneumonie onderzocht. Van de patiënten gebruikten er 41.780 quetiapine 31.048 risperidon, 11.375 olanzapine, 6790 aripiprazol en 1241 ziprasidon (niet in Nederland geregistreerd). Na een jaar follow-up hadden 12.411 (13%) van de patiënten een pneumonie. Het gebruik van olanzapine (HR 1,10 95% BI 1,04-1,16) en risperidon (HR 1,14 95% BI 1,10-1,18) zorgden in vergelijking met quetiapine voor een toegenomen risico op pneumonie in oudere patiënten.(39)

Een meta-analyse van observationele studies geeft (op basis van zeven studies) de indicatie dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(40)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er is een studie al afgerond in 2016, EUPAS12592. Bij olanzapine injecties met verlengde afgifte trad het postinjectie delier/sedatie syndroom vaker op bij hogere dosering en bij vrouwelijke patiënten met schizofrenie.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) lichte, voorbijgaande anticholinergische effecten zoals obstipatie en droge mond.

Delier: niet bekend.

Duizeligheid: vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak (> 10%): abnormale loop en vallen bij Alzheimerpatiënten.

Sedatieve effecten: (zeer vaak >10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: (zeer vaak >10%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) toegenomen eetlust.

Hemostase: vaak (1-10%) eosinofilie, leukopenie, neutropenie. Zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) bradycardie, QT-verlenging.(41) Trombo-embolie (incl. longembolie en diep-veneuze trombose). Zelden (0,01-0,1%): ventriculaire tachycardie/fibrillatie.

Cognitie: (zeer vaak >10%) verergering van hallucinaties. Soms (0,1-1%) convulsies.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Afname concentratie olanzapine

De concentratie daalt door carbamazepine, lopinavir, rifampicine en ritonavir. Roken induceert het metabolisme van olanzapine; bij rokers extra controleren en verhoging van de dosering overwegen.

Toename concentratie olanzapine

De concentratie stijgt door krachtige CYP1A2-remmers, omdat olanzapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2. Wees alert op stijging van de concentratie na plotseling stoppen met roken.

Overige interacties

Geactiveerde kool vermindert de biologische beschikbaarheid van oraal olanzapine met 50 tot 60%. Het moet daarom 2 uur voor of na olanzapine worden ingenomen. Olanzapine kan een antagonistisch effect hebben op directe en indirecte dopamine-agonisten.

Parenteraal benzodiazepine en i.m. olanzapine niet gelijktijdig gebruiken, vanwege de het risico van overmatige sedatie, cardiorespiratoire depressie en zelden dood; na i.m. olanzapine parenteraal benzodiazepine slechts met een interval van ten minste één uur toedienen; na de benzodiazepine i.m. olanzapine pas toedienen na zorgvuldige evaluatie en onder monitoring.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Gelijktijdig gebruik van olanzapine met antiparkinsongeneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie wordt niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer olanzapine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Olanzapine is een antipsychoticum met een blokkerende werking op de receptoren voor serotonine, dopamine, muscarine, (nor)adrenaline en histamine.

De t_{max} is oraal 5-8 uur, bij de intramusculaire injectie is dit 15-45 minuten.

Olanzapine wordt gemetaboliseerd in de lever via CYP1A2 en CYP2D6 tot significant minder actieve metabolieten. De eliminatie is via de nieren (60%).

De halfwaardetijd is voor oraal en intramusculaire toediening: 30 uur, bij een gestoorde leverfunctie en een hogere leeftijd: tot 50 uur. De halfwaardetijd is voor intramusculaire injectie met geregleerde afgifte: 30 dagen.(2)

Mannen en rokers en hebben een grotere klaring dan vrouwen en niet-rokers.(42)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Enkelvoudige doseringen van 2,5, 5, 7,5 en 10 mg olanzapine werden toegediend aan 16 ouderen (65-79 jaar, 38% vrouw) en 8 jongeren (20-41 jaar (38% vrouw). De halfwaardetijd en tijd tot C_{max} waren 53% en 34% langer bij de ouderen.(42)

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van olanzapine is bij gezonde ouderen (65 jaar en ouder) verlengd vergeleken met niet-ouderen (51,8 uur t.o.v. 33,8 uur), en de klaring was afgenomen (17,5 t.o.v. 18,2 l/uur). De farmacokinetische variabiliteit waargenomen bij ouderen valt binnen de variabiliteit bij niet-ouderen.(1)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Niet bekend.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(4)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Het gebruik van dit middel in oudere patiënten met de ziekte van Alzheimer wordt niet aanbevolen omdat dit middel ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Indien u ouder dan 65 jaar bent, kan als voorzorgsmaatregel regelmatig uw bloeddruk door uw arts gecontroleerd worden.

Tijdens olanzapine behandeling, hebben oudere patiënten met dementie een verhoogde kans op een beroerte, longontsteking, urine-incontinentie, extreme vermoeidheid, dingen zien die er niet zijn, verhoging van de lichaamstemperatuur, roodheid van de huid en kunnen ze vallen en problemen ondervinden met lopen. Er zijn enkele fatale gevallen gemeld bij deze specifieke patiëntengroep.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [olanzapine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [olanzapine](#).
3. [Richtlijn delier NVKG](#).
4. TDM monografie [olanzapine](#).
5. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2013,Mar 28; (3):CD007726.
6. Geneesmiddelgebruik bij ouderen: [Start- en stopcriteria](#)
7. Antipsychotica Deprescribing Algorithm [olanzapine](#)
8. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. Palliat Support Care. 2015 Aug;13(4):1079-85.
9. Hu, H., Deng, W., Yang, H., Liu, Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2006, Nov;10(42):188-190.
10. Skrobik, YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. Intensive Care Medicine. 2004 Maart; 30(3):444-449
11. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. Psychosomatics. 1998 Sep-Oct;39(5):422-30.

12. Kim SW, Yoo JA, Lee SY, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jun-Jul;25(4):298-302.
13. Grover, S., Kumar, V., & Chakrabarti, S. (2010). Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 2010;71 (4), 277-281.
14. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hilmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1445-1456.
15. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-label Uses in Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306(12): 1359-1369.
16. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003476.
17. Ballard C, Howard R. Neuroleptic Drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(6):492-500.
18. Meehan KM, Wang H, David SR et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26(4):494–504.
19. Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R; Olanzapine-Haloperidol in Dementia Study group. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(1):1-8.
20. De Deyn P, Carrasco M, Deberdt W, Jeandel C et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19(2): 115–126.
21. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
22. Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:1565-1573.
23. Street JS, Clark WS, Gannon KS et al. (2000). Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 2000,57(10): 968–976.
24. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Aug;13(8):722-30.
25. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-1538.
26. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008, Jul;165(7):844-54.
27. Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, Ginés MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease

- patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001 Apr;7(2):121-127.
28. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002 Sep 1;52(5):438-45.
 29. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):789-94.
 30. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):775-86.
 31. Kales H, Kim H, Zivin K, Valenstein M, et al. Blow. Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jan; 169(1): 71–79.
 32. Maust D, Kim H, Seyfried L, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):438-445
 33. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002 Sep;17(5):1031-5.
 34. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of falls and fractures in older adults using atypical antipsychotic agents: a propensity score-adjusted, retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Apr;10(2):83-94.
 35. Layton D, Harris S, Wilton L et al. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *Journal of Psychopharmacology*. 2005. Volume: 19 issue: 5: 473-482.
 36. Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TCG, et al. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Venous Thromboembolism in Elderly Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:526-530.
 37. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. . *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33:753-758.
 38. Knol W., van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts TCG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(4):661-666.
 39. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumonia in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Dec;24(12):1271-80.
 40. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018 Nov;32(11):1167-1181.
 41. [Kortdurend antipsychoticagebruik en QTc tijd.](#)
 42. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Sep;37(3):177-93.