

1.1. Olanzapine en trombo-embolische complicaties.

Inleiding

Olanzapine (Zyprexa[®]) is een atypisch antipsychoticum dat sinds 1996 is geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie. Het heeft een breed werkingsprofiel en vertoont onder meer affiniteit voor dopamine-, serotonine-, adrenerge, histaminerge en cholinerge receptoren. De meest frequent voorkomende bijwerkingen van olanzapine zijn slaperigheid, gewichtstoename, toegenomen eetlust, duizeligheid, orthostatische hypotensie, perifeer oedeem en lichte anticholinerge effecten[1].

De stichting Lareb ontving vanaf het moment van introductie tot 1 maart 2001 in totaal 106 meldingen van 229 vermoede bijwerkingen in vermoede samenhang met olanzapine. Daaronder bevonden zich enkele meldingen van trombo-embolische complicaties.

Meldingen

Een 23-jarige man wordt behandeld met olanzapine (dagdosis 20 mg) voor schizofrenie. Voor aanvang van olanzapinegebruik bestond de therapie uit zuclopentixol (dagdosis 30 mg) en biperideen. Na ongeveer 6 maanden olanzapinegebruik collabeert hij tien maal binnen één week, soms na lichte inspanning. Verder voelde hij zich ziek, soms misselijk. Hij voelt de collaps wel aankomen. Bij opname is patiënt grauw, bleek en heeft een snelle, oppervlakkige ademhaling. De pols is 110 per minuut en het ECG laat een sinustachycardie en een aspecifieke repolarisatiestoornis zien. Het Echo-dopplercardiogram toont een vrij bewegende structuur in het rechter atrium. Op verdenking van longembolieën wordt hij behandeld met bedrust en heparine. Kort na opname ontstond weer een collaps met bradycardie en shock. Er waren geen tekenen meer van cardiac output. De patiënt overleed. Obductie werd niet toegestaan.

Een 27 jarige man gebruikt sinds ongeveer 6 maanden olanzapine (dagdosis 20 mg) ter behandeling van psychose. Daarnaast gebruikt hij lorazepam en citalopram. Sinds twee weken heeft hij een zwaar gevoel in zijn linker been. Er is geen sprake geweest van immobilisatie. De familie-anamnese vermeldt diep veneuze trombose bij de moeder van de patiënt. Bij opname liet echo en duplex van het linker been een diep veneuze trombose van de linker vena poplitea zien, doorlopend in de vena femoralis superficialis tot in het begin van de vena femoralis communis, waar ter plaatse een flotterende trombus zichtbaar was. Hij werd behandeld met heparine, acenocoumarol en compressietherapie. Tien dagen later verliet hij in goede conditie het ziekenhuis.

Een 42 jarige man wordt sinds 3 maanden behandeld met olanzapine (dagdosis 15 mg) vanwege schizofrenie van het paranoïde type als hij voor het eerst een cerebrovasculair accident krijgt. Er is sprake van een infarct links tempopariëtaal met een hemiparese rechts, centrale facialisuitval rechts en afasie. Voor aanvang van de behandeling met olanzapine, werd hij behandeld met broomperidol. Daarnaast gebruikte hij dexetimide. Na het CVA werden acetylsalicylzuur en dipyridamol gestart als trombocytenuitremmer. Desondanks maakte de patiënt 2 maanden en 5 maanden na het eerste CVA nogmaals CVA's door. Na het derde CVA werd een vermoedelijk verband gelegd met het gebruik van olanzapine, dat al die tijd was doorgebruikt.

Uit onderzoek naar trombogene factoren (waaronder proteïne C, proteïne S, antitrombine en homocysteïne) kwamen geen afwijkingen naar voren. Alleen het rookgedrag van de patiënt kon als risicofactor worden aangemerkt.

Overige gegevens:

Literatuur

Over de associatie tussen antipsychotica en trombo-embolische complicaties is in de literatuur regelmatig gepubliceerd[2,3]. De laatste tijd is de associatie tussen het aan olanzapine nauw verwante clozapine met name uitgelicht in de literatuur. In de Lancet is vorig jaar een case serie verschenen over veneuze trombo-embolie in samenhang met clozapine. Er werden 12 case reports beschreven van diep veneuze trombose of longembolie in vermoede samenhang met het gebruik van clozapine, waarvan 5 met dodelijke afloop. De trombo-embolische complicatie trad in de meeste gevallen op in de eerste 3 maanden van de behandeling[4].

Naast de case serie in de Lancet is nog een aantal afzonderlijke case reports verschenen van longembolie in vermoede samenhang met clozapine[5-8]. Ook in een mortaliteitsonderzoek onder clozapinegebruikers wordt longembolie 19 maal als doodsoorzaak genoemd onder ruim 67 duizend gebruikers[9]. Het optreden van trombo-embolie bij clozapine staat als mogelijke bijwerking beschreven in de IB-tekst van clozapine.

Over de relatie tussen trombo-embolie en olanzapine zijn nog geen case reports in medische literatuur gepubliceerd. In de Amerikaanse produktinformatie van olanzapine staat het optreden van cerebrovasculair accident als mogelijke bijwerking beschreven. Verder wordt trombocytose als mogelijke bijwerking van olanzapine genoemd[10].

Databanken

Behalve de Lareb meldingen heeft de WHO-databank nog 81 meldingen ontvangen van trombo-embolische complicaties in vermoede samenhang met olanzapinegebruik. Dit is 0,6% van het totaal aantal meldingen van 13388. Deze meldingen hebben voornamelijk betrekking op longembolie, diep veneuze trombose en myocardinfarct.

In relatie tot het gebruik van het aan olanzapine nauw verwante clozapine heeft de WHO inmiddels 561 meldingen ontvangen van trombo-embolische complicaties (1,1% van het totaal aantal meldingen van 48231). Ook bij clozapine waren longembolie, diep veneuze trombose en myocardinfarct het meest frequent gemeld. De associatie longembolie bij clozapine is momenteel disproportioneel aanwezig in de WHO-databank.

Mechanisme

De bovenstaande meldingen hebben zowel betrekking op veneuze als arteriële trombusvorming. Het is niet duidelijk of er een gemeenschappelijk werkingsmechanisme aan ten grondslag ligt. Een farmacologisch mechanisme voor het ontstaan van trombo-embolie bij gebruik van clozapine is niet beschreven. Bij zowel clozapine[11] als bij olanzapine is trombocytose als mogelijke bijwerking in de literatuur beschreven. Trombocytose kan bijdragen aan het ontstaan van trombo-embolische complicaties als bij de trombocytose sprake is van verhoogde neiging tot aggregatie. Of er een relatie bestaat tussen trombocytose en het ontstaan van trombo-embolie bij gebruik van olanzapine en clozapine is in het geheel niet duidelijk. Verder is in de literatuur een case report

verschijnen van de vorming van antifosfolipiden antilichamen[12]. De aanwezigheid van deze antilichamen zou ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op trombo-embolie. Ook de relatie tussen antifosfolipiden antilichamen en trombo-embolie tijdens gebruik van clozapine of olanzapine is in het geheel niet zeker.

Beschouwing en conclusie

De relatie tussen clozapine en trombo-embolische complicaties is tot op heden vrij uitgebreid beschreven en reeds opgenomen in de 1B-tekst van Leronex[®]. De chemische en farmacologische verwantschap tussen clozapine en olanzapine is dermate nauw, dat een vergelijking tussen beide middelen verantwoord lijkt. De stichting Lareb ontving drie meldingen van trombo-embolische complicaties bij gebruik van olanzapine, waarvan één met fatale afloop. Alle patiënten waren relatief jong en hadden niet of nauwelijks cardiovasculaire risicofactoren. Hoewel er wat betreft de relatie olanzapine en trombo-embolie geen publicaties zijn die dit ondersteunen, lijkt een causaal verband niet onwaarschijnlijk. Trombo-embolische complicaties staan niet als mogelijke bijwerking beschreven in de 1B-tekst van olanzapine.

Referenties

- 1 1b-tekst Zyprexa[®]
- 2 Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1219-23.
- 3 Tapson VF. Risk of venous thromboembolism with use of antipsychotic drugs. *Lancet* 2000;356:1206.
- 4 Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000;355:1155-6.
- 5 Ihde-Scholl T, Rolli ML, Jefferson JW. Clozapine and pulmonary embolus. *Am J Psychiatry* 2001;158:499-500.
- 6 Maynes D. Bilateral pulmonary embolism in a patient on clozapine therapy. *Can J Psychiatry* 2000;45:296-7.
- 7 Coodin S, Ballegeer T. Clozapine therapy and pulmonary embolism. *Can J psychiatry* 2000;45:395.
- 8 Lacika S, Cooper JP. Pulmonary embolus possibly associated with clozapine treatment. *Can J Psychiatry* 1999;44:396-7.
- 9 Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8:671-7.
- 10 Physicians' Desk Reference. 54 ed. Montvale: Medical Economics Company; 2000; 1649.
- 11 11 Micromedex[®] Healthcare Series: MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado. Vol. 108 expires 6/2001).
- 12 Davis S, Kern HB, Asokan R. Antiphospholipid antibodies associated with clozapine treatment. *Am J Hematol* 1994;46:166-7.

- Trombo-embolische complicaties bij olanzapine, niet vermeld in de 1B-tekst