

## Meldingen van olanzapine en overlijden

Bij Lareb zijn zes overlijdens gemeld op een totaal aantal meldingen van 76 op olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>). Hieronder zijn de betreffende meldingen weergegeven, alsmede een korte analyse ervan. Daaruit blijkt dat er geen duidelijke samenhang te vinden is tussen de verschillende overlijdens. Toch meende de Stichting Lareb over deze opvallende observatie te moeten informeren. Tot op heden zijn vijf meldingen van overlijden tijdens het gebruik van olanzapine in de databank opgenomen. Twee van deze meldingen zijn afkomstig van de registratiehouders, en als 'industriemelding' in de databank ingevoerd. Vier meldingen waren direct aan Lareb gericht. Drie van deze meldingen zijn afkomstig van een specialist, één melding is afkomstig van een huisarts.

De eerste melding betreft een 51-jarige man, die olanzapine 10 mg 2dd1 gebruikte in verband met een schizofrenie (paranoïde type). Tevens gebruikt hij fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>) sinds twee jaar, flurazepam (Dalmadorm<sup>®</sup>) en een antacidum. Vier maanden na aanvang van het gebruik van olanzapine nam patiënt een overdosis van flurazepam en alcohol en pleegde vervolgens suïcide.

De tweede melding betreft 42-jarige vrouw die olanzapine 5 mg 1dd1 gebruikte in verband met een bipolaire stoornis. Daarnaast gebruikt ze lithiumcarbonaat 100 mg 1dd1 en clomipramine 10 mg 1dd1. Drie dagen na aanvang van het gebruik van de olanzapine krijgt ze klachten van een hyperkaliemie 8.8 mmol/l, hyponatriemie, hyperglycemie, diffusie spierpijnen, aritmieën (ventrikeltachycardie), malaiseklachten, ernstige dyspneu, cyanose en hypotensie. Patiënte wordt op de intensive care opgenomen en overlijdt. De olanzapinespiegel was 30 mcg/ml, lithium en clomipraminespiegels waren normaal. Obductie is verricht, maar leverde geen aanvullende gegevens op.

De derde melding betreft een 27-jarige man met een psychiatrische voorgeschiedenis (schizofrenie) die enkele maanden geen medicatie meer had ingenomen. Daardoor decompenseerde patiënt weer psychisch. De familie dwong de patiënt éénmalig 20 mg sertindol in te nemen. Daarna werd contact gezocht met de psychiater. Deze heeft een ECG laten maken waarop in eerste instantie geen afwijkingen leken te bestaan. Na overlijden van de patiënt is dit ECG nogmaals beoordeeld waarbij wel degelijk een verlenging van QT interval aanwezig bleek. Na de éénmalige toediening van sertindol op dag 0 is, omdat op dat moment geen ECG probleem aanwezig leek, de dosering vanaf dag 3 geleidelijk opgehoogd tot 12 mg op 15-10-98. Op dag 5 werd opnieuw een ECG gemaakt wat ditmaal echt normaal was. Omdat de patiënt andere bijwerkingen ervoer is de laatste dosering van 8 mg sertindol op dag 10 's ochtends ingenomen. Op de avond van deze dag werd gestart met olanzapine 10 mg. Op dag 11 werd de patiënt dood in bed gevonden. Gedurende de nacht had de patiënt zwaar en onregelmatig gesnurkt, wat hij ook al daarvoor deed. Mogelijk was er sprake van slaap apnoes. Verder hoestte hij gedurende de nacht veel en bleek op een X-thorax en bij obductie dat er aan beide zijden een forse bronchopneumonie was.

Conclusie: Mogelijk is hier sprake van longproblemen in combinatie met mogelijke slaapapnoes die hebben geleid tot een zodanige cardiale belasting dat patiënt is overleden. Het is onduidelijk welke aanvullende rol de medicatie hierbij heeft gespeeld. Sertindol kan aanleiding hebben gegeven tot een QT verlenging en daardoor ritmestoornis. Olanzapine gaf sterke sedatie waardoor slaapapnoes verergerd kunnen zijn. Tevens is een vooralsnog onbekende interactie van olanzapine en sertindol mogelijk.

De vierde melding betreft een 54-jarige vrouw, die olanzapine 5 mg 3dd1 gebruikt in verband met schizofrenie. Daarnaast gebruikt zij lorazepam (Temesta®) 1 mg 2dd1 promethazine 25 mg 2-3 dd 1, flurazepam hydrochloride 15 mg 2dd1. Bijna twee jaar na aanvang (22 maanden) overleed zij ten gevolge van een bloeding in de tractus digestivus. Er werd een natuurlijke dood geconstateerd, en er is geen aanvullend onderzoek meer gedaan.

De laatste melding beschrijft een 22-jarige man die olanzapine 10 mg 2dd1 gebruikt in verband met een psychose. Naast deze medicatie gebruikt hij cisordinol 10 mg 3dd1 en akineton 2 mg 3dd1. 28 weken na aanvang van het gebruik krijgt patiënt een ruitereembolie en overlijdt de daarop volgende dag. In de meegezonden ontslagbrief van de cardioloog komt de volgende informatie naar voren: Opname cardiologie 230998, reden van opname: collaps en verdenking longembolie. De week voor opname tien maal gecollabeerd, soms na lichte inspanning. Patiënt voelde zich ziek en soms misselijk. Voelt de collaps aankomen met tintelingen in linker lichaamshelft. Soms wordt het zwart voor de ogen, pijn in de hartstreek en transpiratie. Bij observatie: grauw, bleek en snelle oppervlakkige ademhaling. Lichamelijk onderzoek: matig zieke jongeman. Pols 110/reg. Bloeddruk 100/70mmHg. Hart en longen g.b. ECG: sinustachycardie, aspecifieke repolarisatiestoornis Echo-dopplercardiogram: vrij bewegende structuur in het rechter atrium. Conclusie: opname in verband met klachten van collaps en dyspneu. Bij onderzoek verdenking op longembolie, vooral gezien de echo. Behandeling met bedrust en anti-stolling, middels heparine. Kort na opname ontstond weer een collaps. Er ontstond een bradycardie en shock. Er waren geen tekenen meer van cardiale output. Reanimatie was niet succesvol. De diagnose werd gesteld op ruitereembolie, alhoewel een tumor ook niet geheel uitgesloten is. Er werd geen obductie toegestaan.

Samenvattend zijn bij de stichting Lareb een vijftal meldingen ontvangen, die betrekking hebben op het overlijden van soms jonge mensen na het gebruik van olanzapine. Twee meldingen waren reeds via de registratiehouders bij het CBG bekend. Van een patiënt werd zowel bij het CBG als bij de Stichting LAREB bericht ontvangen.

Bij een patiënt was er sprake van suicide, een patiënt is overleden ten gevolge van een bloeding in de tractus digestivus en bij drie patiënten speelde mogelijk cardiale problematiek. Een patiënt is ten gevolge van ritmestoornissen waarbij er sprake was van een hyperkaliemie en hyponatriemie, overleden. Obductie bracht geen aanvullende gegevens aan het licht. Een patiënt heeft mogelijk een ruitereembolus gehad, maar andere pathologie zoals een myoma cordis kan op grond van de beschrijving niet uitgesloten worden. Bij de derde patiënt zijn mogelijk cardiale factoren in het spel geweest, (verlenging QT interval). Bij de vijfde patiënt werd een scala aan cardiale symptomen gemeld, maar werd tevens een bronchopneumonie vastgesteld bij obductie. Deze laatste patiënt gebruikt tevens sertindol, dat geassocieerd wordt met cardiale stoornissen. Er resteert een patiënt, bij wie het gebruik van olanzapine aanleiding gegeven zou kunnen hebben tot het overlijden.

Bij de WHO zijn bij het gebruik van olanzapine 47 gevallen van overlijden gemeld (1.8%) Bij 12 patiënten speelde een cardiale oorzaak mogelijk een rol. Een vergelijking met clozapine leert, dat bij deze stof 2.8% overlijdensgevallen zijn (1031 patiënten).

*Conclusie:* vijf meldingen ontvangen. Er is geen duidelijke samenhang tussen de verschillende meldingen. Echter wel waakzaamheid geboden.

Rapportage van meldingen  
van olanzapine en overlijden