

## GEVALSBESCHRIJVING

# Klinische consequenties van interactie tussen olanzapine en fluvoxamine<sup>1</sup>

J.P. DE JONG, B. HOOGENBOOM, L. DOUDE VAN TROOSTWIJK,  
L. DE HAAN

**SAMENVATTING** Beschrijving van een patiënt met symptomen die waarschijnlijk samenhangen met een hoge olanzapinebloedspiegel. De afbraak van olanzapine bleek vertraagd door remming van cytochroom-P450-1A2-activiteit als gevolg van gebruik van fluvoxamine. Bepaling van de cytochroom-P450-1A2-enzymactiviteit bij verschillende doseringen olanzapine en fluvoxamine bevestigde de opgetreden remming.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 10, 703-707]

**TREFWOORDEN** cytochroom-P450, fluvoxamine, interactie, olanzapine

In het Tijdschrift voor Psychiatrie werd eerder aandacht besteed aan cytochroom-P450-enzymen. Cytochroom-P450-enzymen zijn betrokken bij het metabolisme van psychofarmaca. Een versnelde of vertraagde afbraak van medicijnen kan geneesmiddeleninteracties verklaren (Van der Weide e.a. 1997; Veefkind 1997). Klinisch relevante bijwerkingen als gevolg van een hoge bloedspiegel van sommige medicijnen zijn eerder beschreven bij de combinatie van terfenadine en grapefruitsap en van zuclopentixol en paroxetine (Van den Anker & De Wildt 1997; Koers 1999). Zie hiervoor ook het algemene artikel van Baede-van Dijk e.a. (1999) over de rol van cytochroom-P450-enzymen bij geneesmiddeleninteracties. Interacties van olanzapine met fluvoxamine zijn recent beschreven in een drietal artikelen (Ereshefsky 1996; Mäenpää e.a. 1997; Callaghan e.a. 1999). Klinische consequenties hebben tot dusver echter weinig aandacht gekregen.

Olanzapine wordt gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-1A2-iso-enzym (CYP1A2), waarvan de activiteit door fluvoxamine wordt geremd (Veefkind 1997; Mäenpää e.a. 1997;

Callaghan e.a. 1999). Hierdoor kan bij gelijktijdig gebruik van fluvoxamine en olanzapine de serumconcentratie van olanzapine stijgen. Eerder zijn ook interacties van fluvoxamine met clozapine, dat eveneens door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd, beschreven (Hiemke & Härter 2000).

De CYP1A2-activiteit kan bepaald worden door de klaring van cafeïne te meten (Kalow & Tang 1993). Cafeïne wordt door CYP1A2 omgezet in paraxanthine. De klaring van cafeïne kan geschat worden op basis van de molaire ratio van paraxanthine-cafeïne (Koch e.a. 1998). Als normaalwaarde geldt een ratio van 0,3-1,7 (een lagere ratio betekent afgenomen CYP1A2-activiteit). In onderstaande gevalsbeschrijving staan de klinische consequenties centraal van de interactie tussen olanzapine en fluvoxamine.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 21-jarige blanke niet-rokende vrouw werd opgenomen op een afdeling die zich richt op de behandeling van schizofrenie en daaraan gerelateerde stoornissen bij jongeren. Patiënten

worden naar deze afdeling verwezen wanneer klinische behandeling van psychotische symptomen noodzakelijk is, of wanneer psycho-educatie en resocialisatie vanuit een klinische setting is geïndiceerd. Patiënte werd verwezen met als diagnose schizofrenie, paranoïde type, en een depressieve stoornis.

De depressie was op het moment van opname grotendeels in remissie. De score op de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) was 3, wat betekent dat de ernst van de depressieve verschijnselen zeer gering is. Uit de voorgeschiedenis kwam naar voren dat patiënte de olanzapine vanaf een halfjaar voor opname in een dosering van 15 mg per dag gebruikte. Vanaf 2 jaar voor opname gebruikte ze fluvoxamine, dat 1 maand voor opname was verhoogd van 100 naar 150 mg per dag. Voorafgaand aan de behandeling met olanzapine kreeg ze zuclopentixol, dat in verband met bijwerkingen – te weten kaakklem en speekselvloed – werd gestaakt. Bij opname was er sprake van een wat houterige motoriek, een stijve houding en een lichte tremor aan beide handen. Er waren geen andere extrapiramidale verschijnselen. Wel was er sprake van mydriasis. De fluvoxamineconcentratie was 70 µg/l en de olanzapineconcentratie 120 µg/l (zie tabel 1). De olanzapine werd verlaagd; eerst naar 10 mg per dag (concentratie 93 µg/l) en daarna naar 5 mg (concentratie 38 µg/l). De concentraties werden steeds ten minste 14 dagen na medicatieverandering gemeten. Gedurende de medicatieafbouw verdwenen de tremor en de stijfheid, maar de mydriasis bleef bestaan.

Bij een dosering van 5 mg olanzapine per dag werd de fluvoxamine vervangen door paroxetine (20 mg/dag). De paroxetineconcentratie bleek 27 µg/l en de olanzapineconcentratie werd 22 µg/l. In het kader van onderzoek naar de subjectieve ervaring van patiënten werd de *Subjective Well-Being Under Neuroleptic Treatment Scale* (SWN, Naber 1995) afgenomen (zie tabel 1). Deze liet gedurende de opname een verbetering zien bij de patiënte, waarbij de totale score 160 was gedurende de behandeling met fluvoxamine en

15 mg olanzapine, 183 met 10 mg olanzapine en 201 met 5 mg olanzapine (een hogere score op SWN betekent dat de patiënt zich subjectief beter voelt). De CYP1A2-activiteit werd bepaald terwijl patiënte fluvoxamine gebruikte en olanzapine in de verschillende doseringen (15; 10; en 5 mg; zie tabel 1). Tijdens gebruik van fluvoxamine was er sprake van een verminderde CYP1A2-activiteit, onafhankelijk van de olanzapinedosering (molaire paraxanthine-cafeïneratio respectievelijk 0,09; 0,08; en 0,10). Op het moment dat geen fluvoxamine meer kon worden aangetoond, was de molaire ratio 0,70 en tijdens het gebruik van paroxetine en 5 mg olanzapine 0,80. Dit valt binnen de normaalwaarden.

#### BESCHOUWING

Wij zagen een patiënte met spierrigiditeit en een lichte tremor aan de handen, bij wie sprake was van subjectief onwelbevinden tijdens gebruik van olanzapine en fluvoxamine. De serumconcentratie van olanzapine was hoog door een verminderde CYP1A2-activiteit als gevolg van de remmende werking van fluvoxamine. Verlaging van olanzapine gaf een lagere plasmaconcentratie. Pas na vervanging van fluvoxamine door paroxetine kwam de CYP1A2-activiteit binnen de als normaal geachte waarden. Dit laatste sluit uit dat aan de langzame werking van cytochroom-P450-1A2 bij deze patiënte een genotypische afwijking ten grondslag zou liggen. De bovengenoemde klachten verdwenen en de patiënte voelde zich beter. Het is uiteraard mogelijk dat de verbetering te wijten is aan het effect van fluvoxamine. Hiertegen pleit echter dat patiënte al enkele jaren fluvoxamine gebruikte, de depressie klinisch niet manifest was en de ingevulde vragenlijst gericht op depressieve symptomen (MADRS) slechts een zeer geringe ernst toonde van de depressieve verschijnselen. De mydriasis bleef aanwezig, wat waarschijnlijk te wijten is aan een bijwerking van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) (Larson & Folstein 2000). Patiënte rookte

niet. Roken induceert CYP1A2 (Veefkind 1997) en verlaagt de halfwaardetijd van olanzapine met ongeveer 50% (Ereshefsky 1996). Er is geen duidelijk therapeutisch venster voor fluvoxamine. Wel zijn er aanwijzingen dat er sprake is van een curve die de relatie concentratie en werkzaamheid aangeeft, waarbij de bovengrens bij 85 µg/l zou liggen en de ondergrens niet duidelijk is (Hiemke & Härtter 2000). Uit onderzoek blijkt dat olanzapineplasmaconcentraties  $\geq 23,2$  µg/l een therapeutische respons voorspellen (Perry e.a. 2001). Een optimale spiegel ligt tussen 20 en 40 µg/l, en 80 µg/l is de drempel waarboven bijwerkingen vaker optreden (Rao e.a. 2001). De aard

van de bijwerkingen wordt echter niet geëxpliciteerd. Voor paroxetine is geen bewijs voor een relatie tussen bloedspiegel en werkzaamheid. De kans op effect lijkt echter groter bij bloedspiegels tussen 40 µg/l en 120 µg/l dan beneden de 10 µg/l (Hiemke & Härtter 2000). Kapur e.a. (1999) toonden een relatie aan tussen dosis, plasmaconcentratie en D<sub>2</sub>-bezetting bij patiënten die behandeld werden met olanzapine in verschillende doseringen. Plasmaconcentraties  $\geq 30$  µg/l resulteerden in een D<sub>2</sub>-bezetting van meer dan 70%. Vier patiënten hadden een D<sub>2</sub>-bezetting van meer dan 80%. De dosis die deze 4 patiënten gebruikten, varieerde van 30 tot 60 mg per dag.

TABEL 1 Concentraties olanzapine, fluvoxamine en paroxetine en scores op de SWN na medicatieverandering

Tijdstip	Medicatie (mg/dag)	Ratio caf/par	Spiegel olanzapine (µg/l)	Spiegel fluvoxamine (µg/l)	Spiegel paroxetine (µg/l)	SWN
1 week na opname	olanzapine 15 fluvoxamine 150	0,09	120	70	-	160
5 weken na opname	olanzapine 10 fluvoxamine 150	0,08	93	100	-	183
9 weken na opname	olanzapine 5 fluvoxamine 150	0,10	38	100	-	201
14 weken na opname	olanzapine 5 paroxetine 20	0,70	21	niet aanwezig	niet aanwezig	-
16 weken na opname	olanzapine 5 paroxetine 20	0,80	36	-	niet aanwezig	-
18 weken na opname	olanzapine 5 paroxetine 20	-	22	-	27	-

- = niet gemeten

caf = cafeïne

par = paraxanthine

SWN = Subjective Well-Being Under Neuroleptic Treatment Scale

Momenten waarop bloed afgenomen is voor bepaling van spiegels olanzapine, fluvoxamine of paroxetine. Daarnaast bepaling van CYP1A2-activiteit door middel van molaire ratio van cafeïne-paraxanthine (normaalwaarde 0,3-1,7; een lagere ratio betekent afgenomen activiteit) en bepaling van subjectieve ervaring van patiënten met behulp van de SWN (hogere score op SWN betekent dat patiënt zich subjectief beter voelt).

Anti-Parkinson-medicatie werd door 2 van de 4 gebruikt, wat klachten van parkinsonisme veronderstelt. Van 3 van deze 4 patiënten was de spiegel bekend en wel 78,4; 61,0; en 181,5 µg/l. De hoogte van de D<sub>2</sub>-bezetting is een voorspeller voor de respons op antipsychotica, maar als de D<sub>2</sub>-bezetting toeneemt, met name boven de 80%, neemt de incidentie van extrapiramidale bijwerkingen toe (Lavalaye e.a. 2002). Tevens zijn er aanwijzingen gevonden dat negatieve subjectieve ervaringen gerelateerd zijn aan een hoge D<sub>2</sub>-receptorbezetting (De Haan e.a. 2000). Fluvoxamine kan door inhibitie van CYP1A2 de concentratie van olanzapine doen stijgen, waardoor (meer) bijwerkingen verwacht kunnen worden, met name als de patiënt niet rookt. Onlangs zijn er verschillende genotypes betreffende CYP1A2 gevonden, maar binnen de groep niet-rokers lijkt niet veel verschil te zijn. Bij rokers lijkt het onderlinge verschil in genotype wel te leiden tot verschil in inductie van CYP1A2. Dit leidt tot verschillen in versnelling van afbraak van stoffen die als substraat voor CYP1A2 gelden, zoals haloperidol, clozapine of olanzapine. Variatie binnen de groep rokers met betrekking tot verlaging van de spiegel zal het gevolg zijn. Recentelijk werden aanwijzingen gevonden dat binnen een groep rokers verschil in de ernst van het optreden van tardieve dyskinesie samenhangt met verschil in genotype (Basile e.a. 2000).

## CONCLUSIE

Het optreden van bijwerkingen kan een indicator zijn van overdosering. In deze casus zijn de plasmaspiegels bepaald en is er een fenotypering gedaan ter illustratie van het feit dat er interactie optrad die leidde tot objectieve en subjectieve bijwerkingen. In de praktijk zal men bij twijfel kunnen varen op een spiegelbepaling en eventueel later nogmaals een bepaling ter controle. Een fenotypering of genotypering vooraf lijkt bij deze interactie op dit moment niet noodzakelijk. Het vermijden van een te hoge medicijnspiegel zal tot minder bijwerkingen leiden en

daardoor ook tot een betere therapietrouw. Bij het voorschrijven van de combinatie van olanzapine met fluvoxamine is daarom voorzichtigheid op zijn plaats, zeker als de patiënt niet rookt.

## NOOT

1. De casus werd eerder beschreven in: J.P. De Jong, B. Hoogenboom, L. Doude van Troostwijk, e.a. (2001). Interaction of olanzapine with fluvoxamine (Brief). *Psychopharmacology*, 155, 219-220.

## LITERATUUR

- Baede-van Dijk, P.A., de Graeff, P.A., & Lekkerkerker, J.F. (1999). De rol van cytochroom-P450-enzymen bij geneesmiddeleninteracties. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 2607-2611.
- Basile, V.S., Özdemir, V., Masellis, M., e.a. (2000). A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 5, 410-417.
- Callaghan, J.T., Bergstrom, R.F., Ptak, L.R., e.a. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics*, 37, 177-193.
- Ereshefsky, L. (1996). Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57(Suppl. 11), 12-25.
- Haan, L. de, Lavalaye, J., Linszen, D., e.a. (2000). Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1019-1020.
- Hiemke, C., & Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 85, 11-28.
- Kalow, W., & Tang, B.K. (1993). The use of caffeine for enzyme assays: a critical appraisal. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 53, 503-514.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 286-293.
- Koch, J.P., ten Tusscher, G.W., Koppe, J.G., e.a. (1998). Validatie van een HPLC-bepalingsmethode voor coffeïne en paraxanthine in humaan serum ten behoeve van fenotypering van het cytochroom P450 1A2. *Ziekenhuisfarmacie*, 14, 159-164.

- Koers, H. (1999). Priapisme bij gelijktijdig gebruik van zuclopentixol en paroxetine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 208-210.
- Larson, M., & Folstein, S. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced mydriasis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 138-139.
- Lavalaye, J., de Haan, L., & Linszen, D.H. (2002). Dopaminereceptor-bezetting door antipsychotica: een overzicht van SPECT- en PET-onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 39-44.
- Mäenpää, J., Wrighton, S., Bergstrom, R., e.a. (1997). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluvoxamine and olanzapine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 61, 225.
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs: relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 133-138.
- Perry, P.J., Lund, B.C., Sanger, T., e.a. (2001). Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 14-20.
- Rao, M.L., Hiemke, C., Grasmader, K., e.a. (2001). Olanzapin: Pharmakologie, Pharmakokinetik und Therapeutisches Drug Monitoring. *Fortschritt der Neurologie-Psychiatrie*, 69, 510-517.
- Anker, J.N. van den, & de Wildt, S.N. (1997). Te hoge terfenadinespiegel door gebruik van grapefruitsap. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 1976-1978.
- Weide, J. van der, Steijns, L.S.W., & Kuipers, T. (1997). De invloed van genetisch polymorfisme van cytochroom-P450-enzymen op het metabolisme van psychofarmaca. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 706-711.
- Veefkind, A.H. (1997). Geneesmiddeleninteracties met speciale aandacht voor het cytochroom-P450-systeem. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 712-720.

## AUTEURS

J.P. DE JONG is arts-assistent psychiatrie en momenteel werkzaam bij De Vonk, unit voor vluchtelingen en asielzoekers te Noordwijkerhout (onderdeel van Centrum '45).

B. HOOGENBOOM is arts-assistent psychiatrie en momenteel werkzaam bij Mentrum, GGZ Amsterdam.

L. DOUDE VAN TROOSTWIJK is als apotheker werkzaam in het Wilhelminaziekenhuis te Assen.

L. DE HAAN is psychiater en is verbonden aan de adolescentenkliniek van AMC/De Meren te Amsterdam.

Correspondentieadres: J.P. de Jong, De Vonk, Westeinde 94, 2211 XS Noordwijkerhout.

E-mail: j.d.jong@centrum45.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-5-2002.

## SUMMARY

Clinical consequences due to interaction between olanzapine and fluvoxamine. A case study – J.P. de Jong, B. Hoogenboom, L. Doude van Troostwijk, L. de Haan – Description of a patient with symptoms probably related to a high concentration of olanzapine. The clearance of olanzapine was decreased by inhibition of cytochrome P450-1A2 due to fluvoxamine. Measurement of cytochrome P450-1A2 activity during use of different dosages of olanzapine and fluvoxamine confirmed the inhibition.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 10, 703-707]

KEYWORDS cytochrome-P450, fluvoxamine, interaction, olanzapine