

Postinjectiedelirium/sedatiesyndroom na injectie van olanzapinepamoaat: een nieuw syndroom in de spoedeisende psychiatrie

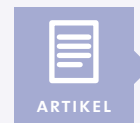
K. BUTS, J. VAN HECKE

SAMENVATTING Het postinjectiedelirium/sedatiesyndroom (pDSS) is een potentiële bijwerking na intramusculaire (IM) injectie met olanzapinepamoaat. Wij zagen de typische symptomen optreden bij een 46-jarige man 4 uur na injectie.

Dit syndroom komt voor als gevolg van een toxische piekconcentratie van olanzapine, mogelijk door accidentele inspuiting rechtstreeks in de bloedbaan. Een zorgvuldige procedure voor injectie, een observatieperiode van 3 uur na injectie en een goede voorlichting van patiënt en zijn omgeving zijn de belangrijkste preventiemaatregelen. De behandeling is conservatief.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)4, 273-276

TREFWOORDEN antipsychotica, bijwerking, delirium



Olanzapinepamoaat is een injecteerbaar langwerkend antipsychoticum dat effectief is bij de farmacologische behandeling van schizofrenie. Een aantal acute bijwerkingen is typisch geassocieerd met deze behandeling, met name het postinjectiedelirium/sedatiesyndroom (pDSS). Het is een vrij zeldzame bijwerking met een vaak uitgesproken klinisch beeld tot gevolg. Gezien de recente introductie van olanzapinepamoaat, zijn slechts weinig artsen vertrouwd met het beeld. Dit kan tot nodeloze ongerustheid en technische onderzoeken leiden. In dit artikel geven we aan de hand van een casus een actueel overzicht om etiologie, verschijningsvorm en behandeling van deze bijwerking onder de aandacht te brengen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 46-jarige man met paranoïde schizofrenie, werd de afgelopen 15 jaar reeds verschillende malen opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis. Sinds ongeveer 7 jaar volgde hij dagtherapie. Als onderhoudsbehandeling kreeg hij de laatste 2 jaar elke 2 weken 405 mg olanzapinepamoaat intramusculair toegediend, waarmee zijn symptomen goed onder controle bleven. Na de 7de injectie verdween patiënt na 1,5 uur van de

afdeling zonder iemand hiervan te verwittigen. Een tweetal uur later werd hij door toevallige voorbijgangers verward aangetroffen op straat en naar de spoedeisende hulp (SEH) gebracht.

Hij toonde een wankele gang, sprak zeer zacht en mompelde onverstaanbare woorden. Anamnese kon niet afgenomen worden.

Het klinisch beeld schommelde sterk de eerste uren. Periodes van agitatie en gedaald bewustzijn tot stupor waren wisselend aanwezig. Er werd hierbij in eerste instantie gedacht aan een neurologische aandoening (CVA, epilepsie), maar die werd uitgesloten door een normale CT-scan van de hersenen en EEG. Aangezien patiënt bekend was wegens schizofrenie en middelenmisbruik, werd er daarnaast ook gedacht aan een intoxicatie met middelen of antipsychotica (gezien de inspuiting diezelfde dag).

Toxicologisch bloedonderzoek was negatief. De bloedspiegel van olanzapine bedroeg 476 ng/ml (toxisch vanaf 200 ng/ml).

Na aanvraag van een psychiatrisch advies door de spoedarts werd de patiënt opgenomen op de Eenheid voor Psychiatrische Spoedinterventie voor verdere observatie. De tentatieve diagnose pDSS werd gesteld. De verdere opname

verliep ongecompliceerd. Het evenwichtsprobleem, de schommelende bewustzijnstoestand en het verwarde incoherente gedrag verdwenen gradueel naar de achtergrond. Na 24 uur was patiënt rustig aanwezig op de afdeling en sliep veel.

Patiënt kon na 4 dagen het ziekenhuis verlaten. Bij ontslag was de concentratie C-reactief proteïne nog steeds licht gestegen (1,5 mg/dl).

DISCUSSIE

Olanzapinepamoaat is een injecteerbaar langwerkend antipsychoticum dat effectief is ter behandeling van schizofrenie (Lauriello & Lambert 2008). De belangrijkste indicatie betreft patiënten die goed reageren op de orale toedieningsvorm van olanzapine, maar een beperkte therapietrouw tonen (Naber 2011). Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de orale vorm (Kane e.a. 2010), maar een aantal acute bijwerkingen zijn typisch geassocieerd met de IM vorm (McDonnell e.a. 2011) en worden gecategoriseerd als het ρ DSS.

Definitie

Een klinische definitie van ρ DSS werd voorgesteld door Detke e.a. (2010a), weergegeven in **TABEL 1**. Onze patiënt voldeed aan deze criteria. Hij was verward. Sedatie werd afgewisseld met agitatie. Hij was erg zwak en vertoonde motorische problemen. De dosis olanzapinepamoaat was reeds lange tijd constant. Onderliggende medische aandoeningen of middelenmisbruik konden worden uitgesloten na klinische en technische onderzoeken.

Uit klinische studies blijkt de incidentie van ρ DSS na injectie 0,07% (Detke e.a. 2010a). Dit betekent ongeveer 1 postinjectiesyndroom per 1400 injecties. Het cumulatieve risico om het ρ DSS te ontwikkelen na 1 jaar behandeling met olanzapinepamoaat ligt zo tussen 0,7% en 1,2%. Het risico op ontwikkeling van een ρ DSS blijft na elke injectie bestaan.

Er werden geen duidelijke risicofactoren geïdentificeerd. Er is wel een beperkte evidentie dat een hogere leeftijd en/of een lagere BMI het risico kunnen verhogen.

De dosering en het begeleidende medicatiegebruik werden ook onderzocht, maar deze bleken niet significant als risicofactor (Detke e.a. 2010a).

Klinisch verloop

De patiënt kreeg 2-wekelijks een injectie olanzapinepamoaat in het dagziekenhuis. Hij en zijn familie waren op de hoogte van een mogelijk ρ DSS.

Patiënt wist dat hij de 3 uren na injectie het ziekenhuis niet mocht verlaten (Lindenmayer 2010). Patiënt vertrok echter na ongeveer 90 minuten zonder iemand te verwittigen. Een tweetal uur later werd hij naar de SEH gebracht met een

AUTEURS

KIM BUTS, arts in opleiding tot psychiater, UZA, dienst psychiatrie, Edegem.

JAN VAN HECKE, psychiater en medisch afdelingshoofd, EPSI/PAAZ, ZNA, dienst psychiatrie, Antwerpen.

CORRESPONDENTIEADRES

Kim Buts, UZA, dienst psychiatrie, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem.

E-mail: kim.buts@uza.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-7-2013.

sterk verward en wisselend klinisch beeld. Aangezien hij het ziekenhuis had verlaten, is het onmogelijk te weten wanneer de eerste symptomen exact zijn opgetreden. Patiënt had bovendien een volledige amnesie over het gebeuren.

In hun overzichtsartikel gebaseerd op 30 observaties vermelden Detke e.a. (2010a) dat de eerste symptomen gemiddeld na 48 minuten optreden. Ongeveer 80% van de syndromen treedt op binnen 1 uur na de injectie, 17% na 1-3 uur en slechts 3% na 3 uur. De eerste symptomen zijn duizeligheid, zwaktegevoel, prikkelbaarheid of algemene malaise. Deze symptomen verergeren dan progressief tot een delirant toestandsbeeld of tot diepe sedatie.

Het klinische beeld van patiënten met ρ DSS imponeert en leidt dan ook meestal tot een aanmelding op een SEH: 77% van alle patiënten met ρ DSS wordt in het ziekenhuis opgenomen. Alle patiënten herstellen echter zonder blijvende gevolgen binnen een tijdspanne van 1,5 uur tot 72 uur na opname (Detke e.a. 2010a). Ook onze patiënt kon het ziekenhuis in goede gezondheid verlaten na 4 dagen opname.

Pathomechanisme

Op dit moment is het exacte pathomechanisme niet bekend. Volgens McDonnell en Detke (2010) is het syndroom een gevolg van een plotse concentratiestijging van olanzapinepamoaat in de bloedbaan. Dit kan zowel door accidentele IV inspuiting van het product als door beschadiging van de bloedvatwand tijdens de injectie met mogelijk extravasculair doorsijpelen van het product tot gevolg. Doordat olanzapinepamoaat een zoutoplossing is, lost dit sneller op in bloed dan in spierweefsel. Contact met de bloedbaan leidt dan ook tot een hoge systemische concentratie van het actief bestanddeel.

Als deze hypothese klopt, kan men stellen dat het syndroom gelijk staat met een toxische overdosis olanzapine. Tevens verklaart dit waarom dit syndroom typisch met

olanzapinepamoaat is geassocieerd. Dit strookt met de bevinding dat te hoge concentraties van de moleculen kunnen leiden tot excessieve sedatie en/of delirium (Chue & Singer 2003).

Bij onze patiënt werd de spiegel van olanzapine op de sEH bepaald en bedroeg een toxische waarde (476 ng/ml).

Preventie

Daar het gaat om een beangstigende bijwerking, is het in de klinische praktijk belangrijk om duidelijke informatie te verstrekken (mogelijke symptomen, klinisch verloop, aanpak) aan zowel de patiënt en zijn omgeving, als aan de hulpverleners.

Het is belangrijk om de verpleegkundigen goed te instrueren over de toedieningswijze. De IM inspuiting gebeurt bij voorkeur aan de ventrale zijde (Beyea & Nicoll 1996; Workman 1999) van de M. gluteus. Er moet telkens geaspireerd worden vooraleer men overgaat tot injectie. Wanneer bloed wordt geaspireerd, mag het product natuurlijk niet worden geïnjecteerd, maar moet een nieuwe inspuiting in de andere M. gluteus worden toegediend. Bij onze patiënt werd door de goed opgeleide verpleegkundige geen aspiratie van bloed tijdens de toediening van de injectie gemeld.

Verder is het belangrijk dat de patiënt gedurende 3 uur na injectie geobserveerd wordt.

Behandeling

Bij een vermoeden van het PDS dient volgens internationale richtlijnen (Detke e.a. 2010a) een ziekenhuisopname te volgen om monitoring te verzekeren tot alle symptomen zijn verdwenen. Meestal is een conservatieve behandeling

voldoende. Er bestaat overigens geen antidotum voor olanzapine.

Ondersteunende farmacologische behandeling kan gegeven worden bij specifieke symptomen zoals hypertensie, agitatie, infectie, dehydratie, extrapiramidale symptomen, hyperglykemie of stuipen.

Wij kozen voor een conservatieve aanpak. Alle medicatie werd gestopt en patiënt herstelde volledig.

Na het optreden van het postinjectiesyndroom kan men olanzapinepamoaat al dan niet voortzetten. In de praktijk zet ongeveer 71% van de patiënten de behandeling onveranderd voort (Detke e.a. 2010b). Zo ook bij onze patiënt.

CONCLUSIE

PDS is een bekende potentiële bijwerking van langwerkend injecteerbaar olanzapine. De symptomen die hiermee gepaard gaan, kunnen imponerend zijn, maar tot op heden zijn alle gevallen volledig hersteld zonder restletsels. Een conservatieve symptomatische behandeling en observatie in het ziekenhuis volstaan dan ook.

Hierbij dient vermeld te worden dat er momenteel een FDA-waarschuwing van kracht is rond olanzapinepamoaat naar aanleiding van het plotse overlijden van 2 patiënten 3-4 dagen na IM toediening van het product in een dosis volgens de richtlijnen. Er werd bij beide patiënten een toxische dosis van olanzapinepamoaat gevonden in het bloed. Het is momenteel nog niet duidelijk of hun overlijden het gevolg was van een PDS. Dit wordt nog verder onderzocht (FDA Drug Safety Communication 2013). In afwachting van verder bericht blijven de richtlijnen rond toediening van olanzapinepamoaat ongewijzigd.

LITERATUUR

- Beyea SC, Nicoll LH. Back to basics. Administering IM injections the right way. *Am J Nurs* 1996; 96: 34-5.
- Chue P, Singer P. A review of olanzapine-associated toxicity and fatality in overdose. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 253-61.
- Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Stefaniak VJ, e.a. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I; analysis of cases. *BMC Psychiatry* 2010a; 10: 43.
- Detke HC, e.a. Poster presented at the XXVII CINP Congress, Hong Kong, 6-10 June 2010b.
- FDA. Drug Safety Communication. FDA is investigating two deaths following injection of long-acting antipsychotic Zyprexa Relprevv (olanzapine pamoate). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm356971.htm>.
- Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, e.a. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 181-9.
- Lauriello J, Lambert T, Andersen SW, Lin DY, Taylor CC, McDonnell. An 8-week double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 790-9.
- Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 261-7.

- McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, Kothare P, Johnson J, Stickelmeyer M, e.a. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism BMC Psychiatry 2010;10: 45.
- McDonnell DP, Andersen SW, Detke HC, Zhao F, Watson SB. Long-term safety and tolerability of open-label olanzapine long-acting injection in the treatment of schizophrenia: 190-week interim results. Clinical Medicine Insights: Psychiatry 2011; 3: 37-47.
- Naber D. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 627-33.
- Workman B. Safe injection techniques. Nurs Stand 1999; 13: 47-53.

SUMMARY

Post-injection delirium/sedation syndrome following injection of olanzapine pamoate: a new syndrome in emergency psychiatry

K. BUTS, J. VAN HECKE

The PDSS is a potential side-effect of the intramuscular injection of olanzapine pamoate. We saw the typical symptoms develop in a 46-year-old man 4 hours after the injection. The syndrome is caused by a toxic concentration of olanzapine, and is possibly the result of the direct injection of the substance in the bloodstream. The most important measures that can be taken to prevent such an emergency are: a careful injection procedure, a 3-hour observation period following the injection and good counselling of the patient and his family. The treatment is conservative.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)4, 273-276

KEY WORDS antipsychotics, delirium, side-effect