

Olanzapine + Valproïnezuur

M1334

OLZ = olanzapine VPA = valproïnezuur

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Haslemo T. Ther Drug Monit 2012;34512-7. C:D ratio = dose-adjusted serum concentrations 10-N = 10-N-glucuronide	olanzapine + valproïnezuur	32% lagere C:D ratio OLZ, concentratie metaboliet 10-N 26% lager, concentraties andere metabolieten (N-desmethyl en N-oxide) gelijk bij samples van OLZ + VPA in vergelijking met samples OLZ alleen. Regime: sample-analyse van 92 patiënten met OLZ+VPA en 205 patiënten alleen OLZ; Auteurs: daling 10-N waarschijnlijk door remming UGT1A4 door VPA. Mechanisme mbt lagere OLZ niet duidelijk, mogelijk inductie CYP3A en UGT2B10. →WFG: score 2 ipv 3; dosering VPA niet gegeven. Alleen % C:D ratio gegeven, de ratio's staan niet in tabelvorm en concentraties OLZ alleen in moeilijk leesbare figuur.	2A
Spina E. Ther Drug Monit 2009;31:758-63.	olanzapine + valproïnezuur	afname OLZ spiegel met 18% (32.9→26.9 ng/ml) na 4 weken met VPA; enkele milde bijwerkingen aan het begin. Regime: VPA 600-2000 mg/dag toegevoegd gedurende 4 weken; 18 patiënten met bipolaire of schizoaffectieve stoornis ingesteld op constante dosering OLZ (5-20 mg/dag). Auteurs: klein verschil, waarschijnlijk klinisch niet relevant. Monitoring kan nuttig zijn. Mechanisme onduidelijk, mogelijk vorm van inductie (niet CYP1A2/UGT1A4) door VPA. Gezien kleine verschil week 2 en week 4 wellicht ook competitieve inhibitie door conc VPA bij week 4. →WFG: qua opzet is dit de beste studie, maar laat minimaal effect zien.	3A
SPC Depakine (+ div. generieken)	olanzapine + valproïnezuur	volwassenen: ↓OLZ met 50% door VPA kinderen: toename hepatotoxiciteit bij combi met OLZ tov monotherapie OLZ of VPA; retrospectieve studie.	1A
SPC Zyprexa (+ div. generieken)	olanzapine + valproïnezuur	therapeutische controle van VPA-spiegels gaf geen indicatie dat aanpassing van de VPA-dosis nodig is bij combinatie met OLZ.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Zyprexa en div. generieken)	olanzapine + valproïnezuur	bij patiënten met bipolaire manie, gaf combinatie VPA met OLZ een 4,1% incidentie van neutropenie; mogelijk hoge VPA-spiegels hiertoe bijgedragen. OLZ gaf i.c.m. lithium of valproaat, een toename (>10%) van tremor, droge mond, toename eetlust en gewicht. Spraakstoornis ook vaak gerapporteerd. OLZ i.c.m. lithium of VPA, gaf een gewichts- toename van ≥7% t.o.v. basale lichaamsgewicht, bij 17% tijdens acute therapie (tot 6 weken). Lange-termijn OLZ gaf gewichtstoename van ≥7% t.o.v. basaal lich. gewicht bij 40%.
EPAR Zyprexa, Scientific Discussion 21/10/2005	olanzapine + valproïnezuur	Enkele en meervoudige doses OLZ werden gebruikt om het effect op steady-state VPA te bepalen. OLZ-concentraties uit deze studie (dus i.c.m. VPA) kwamen overeen met historische data farmacokinetische studie met OLZ monotherapie. Dit suggereert dat VPA geen effect heeft op farmacokinetiek OLZ. De bijwerkingen op OLZ kwamen overeen met die uit eerdere studies: asthenie, somnolentie, droge mond en hoofdpijn.

<p>Bergemann N. J Clin Psychopharm 2006;26:432-4. (letter to the editor)</p>	<p>olanzapine + valproïnezuur</p>	<p>post hoc analyse: 1 patiënt acute relaps van psychose, 1 patiënt verslechtering mentale conditie en 1 patiënt verslechtering psychische staat (waardoor verhoging OLZ nodig) door VPA. Daarnaast afname dosis-gecorrigeerde spiegel OLZ met 53.6% (van 9.78 ng/ml → 4.62 ng/ml). Percentage afname varieerde van 32.3-78.8%. Regime: toevoeging VPA (gem. 1875 mg) bij 4 patiënten die reeds 5-8 dagen OLZ gebruikten (gem. 22 mg/dag), 1 patiënt gebruikte daarnaast ziprasidon. Spiegelmetingen voor toevoeging VPA en gem 7.7 dagen erna. → WFG: lijkt niet echt onderbouwend, te veel ruis. Er was al een reden om de medicatie te wijzigen, dan is er bias by indication.</p>
<p>Gonzalez-Heydrich J J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;10:1227-33.</p> <p>ALT = Alanine aminotransferase AST = Aspartaataminotransferase LDH = lactaat dehydrogenase</p> <p>Normaal waarden: ALT: 3-30 IU/l AST: 2-40 IU/l LDH: 100-210 IU/l</p>	<p>olanzapine + valproïnezuur (divalproex)</p>	<p>≥1 leverenzymen boven normaal bij alle patiënten op OLZ+VPA vs 59% OLZ en 26% VPA. OLZ+VPA vs alleen OLZ/alleen VPA (IE/I): ALT gem. 34 vs 15/11 piek 53 vs 22/16 AST gem. 34 vs 21/23 piek 53 vs 27/28 LDH gem. 205 vs 204/177 piek 232 vs 224/183 (ns) Regime: retrospectieve analyse, 52 kinderen op OLZ (17), VPA (23) of OLZ+VPA (12). Verschillende co-medicatie, geen significant verschil tussen groepen. Bij 2 patiënten op combinatie >3x bovengrens normaal 1x pancreatitis en 1x steatohepatitis → WFG: casus niet onderbouwend; bij #1 ↑leverenzymen 6 dagen na staken beide middelen; bij #2 niet bekend of VPA is gestaakt, en onlogische tijdsrelatie. Auteurs: waarschijnlijk geen kinetische IA tussen OLZ en VPA, wellicht tussen metabolieten. → WFG: niet onderbouwend. Slechts van 50% kinderen baseline leverenzymwaarden bekend. Gaat om kleine verschillen, bij LDH niet significant. Bij ALT en AST komen ook de hogere waarden niet of nauwelijks boven normaalwaarden uit. VPZ en OLZ kunnen beiden een toename leverenzymwaarden geven, dus bij combinatie heb je hier een grote kans op.</p>
<p>Verma R. BMJ Case Rep 2014;Mar 6. doi:10.1136/bcr-2013-202578 published on line</p>	<p>olanzapine + valproïnezuur</p>	<p>symptomen neuroleptic malignant syndroom (NMS), 1 maand na start valproaat 500 mg/dag, bij vrouw (60) reeds 2 jaar op OLZ 10 mg/dag i.v.m. psychose. OLZ en VPA gestopt, NMS behandeld. Gezien hoge serum ammonia levels was er ook sprake van toxiciteit van valproaat. Auteurs: VPA heeft NMS uitgelokt (of is oorzaak) → WFG: niet onderbouwend. Geen OLZ of VPA spiegels gemeten. Hyperammoniëmie is bijwerking (1-10%) van VPA, dus niet heel specifiek voor toxiciteit VPA. NMS is niet zozeer gekoppeld aan een te hoge spiegel, maar is een overreactie op een dopaminerge stof. Moeilijk vast te stellen of hier sprake is van een farmacokinetisch of -dynamisch effect.</p>
<p>Cramer J ClinTher 2004;26:905-14.</p>	<p>olanzapine + valproïnezuur</p>	<p>effectiviteitsstudie: geen significant verschil tussen dosis OLZ bij start VPA en laatste voorschrift VPA. Regime: 624 patiënten op OLZ kregen VPA toegevoegd en werden 240 dagen gevolgd. Dosering OLZ op dag start VPA en laatste recept tijdens 240 dagen follow-up werd vergeleken. → GIC: geen spiegels OLZ gemeten.</p>
<p>Diverse effectiviteitsstudies: - Meltzer 2011 - Houston 2009 - Kim 2008</p> <p>TG = triglyceriden HDL-C = high density lipoprotein cholesterol TG/HDL-C = maat voor insulineresistentie</p>	<p>olanzapine + valproïnezuur</p>	<p>effectiviteitsstudies toonden meer bijwerkingen voor OLZ + VPA tov monotherapie, vooral wat betreft gewichtstoename. - Meltzer 2011: toename HgbA1c, BMI, gewicht, TG, en TG/HDL-C bij combi vergeleken met monotherapie OLZ of VPA. - Houston 2009: meer gewichtstoename en sedatie bij combinatie vergeleken met VPA alleen - Kim 2008: meer gewichtstoename bij combinatie → GIC: geen/onvolledige spiegelmetingen; meer gewichtstoename is waarschijnlijk additie van bijwerkingen. Bovendien zie je kinetisch ↓OLZ door VPZ, dan zou je minder gewichtstoename verwachten bij combinatie.</p>

Case reports met 'driehoeksverhouding' - Tavakoli 2003 - Chen 2003	olanzapine + valproïnezuur + venlafaxine olanzapine + valproïnezuur + lithium	- acute ketoacidose en DM type 1, na 18 maanden op OLZ + VPA+venlafaxine. Man 35 jr, bipolair, overgewicht gedurende groot deel leven en gewichtstoename afgelopen 18 mnd, erfelijke belasting DM. GIC: bijwerking gewichtstoename + insulineresistentie van olanzapine. - nonketotic hyperosmolar syndroom (NKHS), 5 dagen toevoeging OLZ bij man 33 jr, bipolair, niet bekend met hyperglykemie, niet familiair belast, BMI 26,4 kg/m2. Auteurs: mogelijk interactie tussen 3 medicijnen, VPA en lithium kunnen namelijk ook de insulineresistentie verhogen.
Gex-Fabry M. Ther Drug Monit 2003;25:46-53.	olanzapine + valproïnezuur	geen invloed VPA op plasmaconcentratie OLZ. Regime: bepaling OLZ-spiegel van 250 patienten op OLZ en verschillende co-medicatie ; 32 gebruikten VPA (gem. 982 mg/dag), 55 patienten monotherapie OLZ. GIC: geen cijfers gegeven wat betreft combi met VPA.
Botts S. Prog Neuro- Psychopharmacol Biol Psychiatr 2008;32:1453-8.	olanzapine + valproïnezuur	geen significant effect VPA op OLZ-spiegel. Regime: analyse steady-state spiegels OLZ bij 163 patienten op OLZ met/zonder verschillende co-medicatie. 19 Patienten gebruikten VPA, 67 patienten op monotherapie OLZ.

Opmerkingen

WFG: actie Nee. Studie Spina 2009 is het beste qua opzet en deze laat een minimaal effect zien, namelijk afname spiegel olanzapine 18%.

Stockley: afname OLZ spiegel gezien bij toevoeging van valproïnezuur, mechanisme onduidelijk. Bijwerkingen: beide stoffen bijwerkingen op lever. Effect op leverenzymen door combinatie zoals gezien in kinderen additief of synergistisch. Klinische relevantie niet duidelijk. Controleer leverenzymen.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	9 februari 2016