

Afkortingen:

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

MSLT = multiple sleep latency test

Datum literatuursearch: 16-11-21

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft olanzapine ingedeeld in categorie II op basis van beperkt onderzoek en vergelijking met andere antipsychotica. Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille.

Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. Gebruikers moeten eerst een stabiele dosering hebben bereikt en geen last meer hebben van de bijwerkingen met effect op de rijvaardigheid voor ze veilig aan het verkeer kunnen deelnemen. Als richtlijn hiervoor geldt dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 3 weken ná het bereiken van de onderhoudsdosering.

De KNMP adviseert om na een incidentele inname of kortdurend gebruik 72 uur te wachten met verkeersdeelname.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

De categorie (acuut effect)

Olanzapine vertoont in metingen 2 tot 8 uur na inname een significant effect op psychomotore functies (Beuzen 1999, Wezenberg 2007, Morren 2007 en De Bruijn 2006).

Er zijn geen studies gevonden waarin duidelijk wordt hoe sterk het effect precies is, waardoor het moeilijk is te bepalen of olanzapine een categorie II of III is.

Wel is duidelijk dat olanzapine 10 mg 3,5 uur na inname sederender is dan haloperidol 2,5 mg, 2,5 uur na inname (Wezenberg 2007, Morren 2007, De Bruijn 2006).

Olanzapine 3 mg lijkt vergelijkbaar met of iets sterker sederend dan haloperidol 3 mg in de 2 tot 8 uur na inname (Beuzen 1999).

Vergeleken met clozapine is er sprake van minder subjectieve sufheid (25,8% versus 47,7%). Op welk moment van het gebruik deze meting plaatsvond, is niet duidelijk (Tollefson 2001).

Op basis van deze vergelijkingen met andere antipsychotica wordt olanzapine in dezelfde categorie als haloperidol en clozapine ingedeeld, namelijk categorie II. Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen de gewone tabletten, de smelttabletten en het embonaat (depotpreparaat).

Duur van het effect na inname

Zowel na de eerste inname, als na 4 dagen gebruik van 3 mg per dag, zag Beuzen (1999) wel de eerste 8 uur na inname effect op enkele psychomotore functies, maar 24 uur na de laatste dosering niet meer. Verder zijn er geen onderzoeken gevonden waaruit geconcludeerd kon worden hoe lang het effect aanhoudt.

De halfwaardetijd van olanzapine is lang (32-37 uur en bij ouderen 52 uur). De dosering in het onderzoek van Beuzen is erg laag. Daarom adviseert de KNMP na eenmalige inname of na stoppen met gebruik toch minimaal 72 te wachten met verkeersdeelname.

Gewenning na chronisch gebruik

Na 4 dagen gebruik van (een lage dosering van) 3 mg olanzapine kon Beuzen (1999) geen significant verschil meer meten met placebo. Dit in tegenstelling tot gebruik van haloperidol 3 mg, waar de effecten in 4 dagen gebruik juist toenamen. Deze lage dosering olanzapine 3 mg lijkt dus bij subchronisch gebruik minder sederend dan haloperidol 3 mg. Er zijn echter belangrijke beperkingen aan het onderzoek om te kunnen concluderen dat er na 4 dagen ook daadwerkelijk geen effect meer is.

Na 4 weken gebruik is de 'inslaaptijd' in de MSLT nog significant korter dan bij de baselinemeting zowel 15 uur als 21 uur na inname van gemiddeld 21 mg olanzapine (Kluge 2012). In de tussenliggende uren (17 en 19 uur na inname) was dat verschil niet meetbaar.

Chronisch gebruik (meerdere weken) van gemiddeld 10 mg olanzapine gaf bij meer patiënten (57%) een positieve beoordeling op een testbatterij voor rijvaardigheidsbeoordeling dan (gemiddeld) 5 mg haloperidol (33%) en was vergelijkbaar met gemiddeld 4 mg risperidon, maar lager dan voor 15 mg aripiprazol (75%) of 9 mg paliperidon (82%) (Noh 2020). Het verschil met haloperidol kan ook afkomstig zijn van de comedatie en mogelijk zwaardere vorm van schizofrene stoornis bij de haloperidolgebruikers.

Conclusies uit bovenstaande onderzoeken met patiënten zijn bovendien betwistbaar aangezien niet duidelijk is of de onderliggende ziekte of het antipsychoticum verantwoordelijk is voor de verminderde rijvaardigheid. Wel is er een indicatie voor onderlinge verschillen tussen de antipsychotica.

De halfwaardetijd van olanzapine is 32 uur (voor mannen) en 37 uur (voor vrouwen). Een steady state zal dus pas zijn bereikt circa 7 dagen ná bereiken van de onderhoudsdosering.

Op basis van deze beperkte informatie adviseert de KNMP een gewenningsperiode van minimaal 3 weken na bereiken van de onderhoudsdosering.

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Wezenberg E, Sabbe BG, Hulstijn W, Ruigt GS, Verkes RJ. The role of sedation test in identifying sedative drug effects in healthy volunteers and their power to dissociate sedative-related impairments from memory dysfunctions. Psychopharm (2007) Randomized controlled trial	Deelnemers 16 gezonde vrijwilligers (8 mannen, 8 vrouwen) Medicatie olanzapine 10 mg, haloperidol 2,5 mg, mirtazapine 15 mg, lorazepam 2,5 mg, Moment van meting Tmax voor de 3 geneesmiddelen: olanzapine 3,5 uur na inname, haloperidol 2,5 uur na inname, mirtazapine en lorazepam 2 uur na inname	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-overstudie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • <i>Reactietijd en psychomotore functies.</i> Gemeten werd de choice-reaction time (CRT) en simple-reaction time (SRT) • <i>Sensorisch perceptuele functie</i> Gemeten werden de saccadische oogbewegingen (bij het volgen van een snel-bewegend punt). • <i>Executieve functies</i> werden o.a. gemeten met de symbol digit substitution task (SDST). • <i>Subjectieve sedatie</i> Gebruikt zijn de items drowsy/alert en energetic/lethargic van de visual analogue scale van Bond&Lader, Resultaten Olanzapine had, net als mirtazapine en lorazepam, een negatieve invloed op de uitvoering van de verschillende laboratoriumtests. Haloperidol gaf daarentegen geen statistisch significante verschillen te zien. Het effect van olanzapine was het minst uitgesproken vergeleken met mirtazapine en lorazepam. Wel leek de subjectieve sedatie iets sterker bij olanzapine dan bij lorazepam of mirtazapine. Opmerkingen KNMP Negatieve effecten van haloperidol worden bij de meeste tests pas gemeten 4-5 uur na inname. Mogelijk is de meettijd van 2,5 uur dus te vroeg.

		De SmPC van Malanxin spreekt van een Cmax voor olanzapine van 5-8 uur en niet van 3,5 uur.
Morren M, Wezenberg E, Verkes RJ, Hulstijn W, Ruigt GS, Sabbe BG. Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. J Clin Psychopharmacol. 2007 Feb;27(1):15-21 Randomized controlled trial	Deelnemers 15 gezonde vrijwilligers (7 mannen, 8 vrouwen), gemiddelde leeftijd 22,3 jaar, Medicatie olanzapine 10 mg haloperidol 2,5 mg paroxetine 20 mg Moment van meting Op T_{max} : haloperidol en paroxetine 2,5 uur na inname olanzapine 3,5 uur na inname,	Studieopzet Dubbelblind, placebogecontroleerd, 4-way cross-over studie met een wash-out periode van 1 week. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Aandacht en snelheid informatieverwerking: pursuit test (met de muis een ronddraaiend cirkel volgen) • Reactietijd en psychomotore functies: pointing test (een pen een minuut lang in een vaste positie houden), symbol digit substitution test (SDST), 'line copying task' • Sensorisch-perceptuele functies: saccadische oogbewegingen • Executief functioneren: verbal memory task • Subjectieve sedatie: een VAS voor de mate van sufheid (drowsiness). Resultaten Bij olanzapine vertoonden de meeste tests een statistisch significante verslechtering. Bij paroxetine was dat alleen het geval bij de saccadische oogbewegingen, waarbij snellere oogbewegingen optraden. Bij haloperidol werd alleen een statistisch significant verschil gevonden bij de pursuit test.
Beuzen JN, Taylor N, Wesnes K, Wood A. A comparison of the effects of olanzapine, haloperidol and placebo on cognitive and psychomotor functions in healthy elderly volunteers. J Psychopharmacol. 1999;13(2):152-8. Randomized controlled trial	Deelnemers 14 gezonde oudere vrijwilligers (>65 jaar) Medicatie Olanzapine 3 mg, Haloperidol 3 mg gedurende 4 dagen Moment van meting Baseline op dag 1 en daarna 2, 4, 6 en 8 uur na inname. Op dag 2 en 3 voorafgaand aan inname. Op vierde dag 2, 4, 6, 8, 24 en 48 uur na inname.	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie. Er werd gebruik gemaakt van een testbatterij, de Cognitive Drug Research computerized assesment system. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • <i>Vigilantie</i> werd gemeten met de digit vigilance test (DVT) • Reactietijd en psychomotore functies met Simple reaction time (SRT), choice reaction time (ChRT) en body sway. • Sensorisch perceptuele functies: Critical Flicker Fusion (CFF). • Bovendien werd de Bond&Lader VAS gebruikt om subjectieve sedatie te meten. Resultaten Olanzapine vertoont in de 2 tot 8 uur na inname een significant effect op de tests. Dit effect is vergelijkbaar met of iets sterker dan het effect van 3 mg haloperidol. De sterkste effecten van olanzapine op dag 1 waren te zien 4 tot 6 uur na inname en vooral bij de reactietijdstests, vigilantie, tracking task, body sway en subjectieve alertheid. Bij de meting 24 uur na inname was het effect van olanzapine niet meer waarneembaar, maar wel dat van haloperidol.

		Na 4 dagen gebruik van 3 mg per dag zijn de verschillen met placebo niet significant. Dit in tegenstelling tot haloperidol, waar de effecten juist toe zijn genomen. Opmerkingen KNMP De dosering olanzapine is relatief laag. Dit betrof oudere proefpersonen, die gevoeliger kunnen reageren op middelen als haloperidol. Het moment van meten (2-6 uur na inname) kan voor olanzapine te vroeg zijn geweest, gezien de Cmax van 5-8 uur.
de Bruijn ER, Sabbe BG, Hulstijn W, Ruigt GS, Verkes RJ. Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. Brain Res. 2006 Aug 11;1105(1):122-9. Randomized controlled trial	Deelnemers 14 gezonde vrijwilligers (19-40 jaar) Medicatie Olanzapine 10 mg Haloperidol 2,5 mg Paroxetine 20 mg Moment van meting Op Tmax olanzapine 3,5 uur na inname, haloperidol en paroxetine 2,5 uur na inname	Studieopzet Placebogecontroleerd 4-way cross-over design. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • <i>Aandacht en informatieverwerking:</i> EEG-metingen van 'error related negativity' (ERN) een signaal dat ontstaat na het maken van een fout. • <i>Reactietijd en psychomotore functies:</i> speeded two-choice reaction time (de flanker test). Resultaten Bij olanzapine en haloperidol was het ERN-signaal significant verlaagd ten opzichte van placebo. Dat was niet het geval bij paroxetine. Alleen olanzapine verhoogde de reactietijd in de test significant met ca 60 ms en zorgde voor meer fouten. Bij haloperidol en paroxetine waren de verschillen niet statistisch significant. Opmerkingen KNMP Het is onduidelijk in hoeverre meting van de ERN een relevante maat is voor beïnvloeding van rijvaardigheid. Een toename van 60 ms voor de reactietijd kwam in een onderzoek van de Bruijn (2004) ongeveer overeen met het effect van lorazepam 2,5 mg. De Bruijn, E.R.A., Hulstijn, W., Verkes, R.J., Ruigt, G.S.F., Sabbe, B.G.C., 2004. Drug-induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. Psychopharmacology 177, 151-160.
Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biol Psychiatry. 2001 Jan 1;49(1):52-63.	Deelnemers 180 mensen met schizofrenie. Medicatie De dosering werd opgebouwd: Olanzapine tot 15-25 mg Clozapine tot 200-600 mg Moment van meting Gedurende de 18 weken durende studie.	Onderzoeksoepzet Dubbelblind onderzoek. In elke behandelgroep bevonden zich 90 patiënten. Multicenterstudie waarin vooral gekeken werd naar de effectiviteit van beide middelen. Er werd echter ook een inventarisatie gemaakt van de bijwerkingen met behulp van de 'AMDP-5', een uit 40 items bestaande vragenlijst naar bijwerkingen van de Association for Methodology and Documentation in Psychiatry. Daarnaast werden spontane bijwerkingen geregistreerd. Resultaten Het AMDP-5 onderzoek gaf een significant verschil ($p=0,003$) aan tussen sufheid bij olanzapine (25,8%) en clozapine (47,7%) p-waarde (nl 0,003). Bij de spontane meldingen gaf 13% van de patiënten die olanzapine gebruikten aan zich slaperig te voelen en

Randomized controlled trial		24% van de clozapinegebruikers (dit verschil was niet significant $p=0,057$). Opmerkingen KNMP Het is uit het onderzoek niet duidelijk of de gemelde en gevonden bijwerkingen vooral aan het begin optraden of ook nog aan het einde van de studie.
Kluge M, Himmerich H, Wehmeier PM, Rummel-Kluge C, Dalal M, Hinze-Selch D, Kraus T, Dittmann RW, Pollmächer T, Schuld A. Sleep propensity at daytime as assessed by Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) in patients with schizophrenia increases with clozapine and olanzapine. Schizophr Res. 2012 Mar;135(1-3):123-7. Randomized controlled trial	Deelnemers 30 opgenomen mensen met schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen. Gemiddelde leeftijd ca 30 jaar. Medicatie De dosering werd opgebouwd vanaf week 2: Olanzapine (21 mg/dag +/- 3mg) (om 18:00) Clozapine (197 mg /dag +/- 12 mg) Om 18:00 en 8:00 (50 mg) Moment van meting Baseline, week 2, 4, en 6 Telkens om 9:00, 11:00, 13:00 en 17:00 uur	Studieopzet Gerandomiseerde dubbelblinde studie, waarbij 15 deelnemers olanzapine gebruikten en 15 clozapine. Eén olanzapinegebruiker stopte op eigen initiatief de studie. Drie clozapinegebruikers beëindigden de studie voortijdig vanwege bijwerkingen. Een aantal patiënten gebruikte ook lorazepam in de eerste 2 behandelingsweken. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • <i>Vigilantie:</i> Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) • <i>Subjectieve sedatie:</i> rapportage door deelnemers Resultaten Er was geen significant verschil in inslaaptijd voor olanzapine of clozapine-gebruikers. Wel nam bij beide middelen de inslaaptijd af vergeleken met baseline. Vooral om 9 uur in de ochtend, en in mindere mate om 13 uur voor clozapine en om 15 uur voor olanzapine. Vier van de 15 clozapine- en 3 van de 15 olanzapinegebruikers gaven aan zich slaperig, moe en suf te voelen. Dit was nog altijd het geval aan het einde van de studie (na 6 weken). Opmerkingen KNMP Van olanzapine werd de hele dosering in de avond gegeven, van clozapine ook een deel (50 mg) in de ochtend. Dit kan de vergelijking met olanzapine beïnvloeden.
Noh S, Na E, Park SJ, Kim SH, Evins AE, Roh S. Effects of various antipsychotics on driving-related cognitive performance in adults with schizophrenia. J Psychiatr Res. 2020 Dec;131:152-159 Clinical trial	Deelnemers 102 patiënten met schizofrenie Doseringen (gemiddeld) olanzapine 10 mg risperidon 4 mg haloperidol 5 mg aripiprazol 15 mg paliperidon 9 mg Moment van meting Dit staat niet vermeld, maar aangenomen kan worden na zeker	Onderzoeksoptzet Van de 102 patiënten gebruikten 14 olanzapine, 15 haloperidol, 28 risperidon, 28 aripiprazol en 17 paliperidon. Leeftijd 18-65 jaar (gemiddeld 43 jaar). <i>De gebruikte tests</i> Er werd gebruik gemaakt van de testbatterij CPAD (Cognitive Perceptual Assessment for Driving) met de tests depth-perception, sustained-attention, divided-attention, Strooptest, digit span, field dependence, and trail-making A and B. Resultaten Van de olanzapine- en risperidongebruikers scoorden 57% voldoende voor de test, van de gebruikers van aripiprazol 75% en van paliperidon 82%. Van de haloperidolgebruikers was dit 33%.

	meerdere weken gebruik.	Opmerkingen KNMP De patiënten gebruikten ook comedicaatie (benzodiazepines, antidepressiva en anticholinergica). Bij de haloperidolgebruikers was dat zeker 40% en veel meer dan bijvoorbeeld de olanzapinegebruikers (slechts 1 persoon). Dit kan de interpretatie van de onderlinge verschillen beïnvloeden. Vertekening van de onderlinge verschillen kan ook optreden doordat onder andere de ziekteduur van olanzapine- en haloperidolgebruikers langer was dan die van de andere patiënten (respectievelijk gemiddeld 19,5 jaar, 24 jaar en voor de andere middelen tussen 10 en 16 jaar); de dosering (in chloorpromazine-equivalenten) voor haloperidol en paliperidon hoger was dan bij de andere antipsychotica: het opleidingsniveau van de aripiprazolgebruikers 4 jaar langer was dan dat van mensen die de andere antipsychotica gebruikten.
--	-------------------------	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Oral administration - category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Intramuscular administration - category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Malanxin 10 mg 08-01-2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien olanzapine slaperigheid en duizeligheid kan veroorzaken, moeten patiënten worden gewaarschuwd ten aanzien van het bedienen van machines, inclusief motorvoertuigen. 4.8 Bijwerkingen de in deze SmPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelnemers: 1%-10% van de patiënten: slaperigheid, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, anticholinerge effecten, asthenie, moeheid.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	18-07-2022

