

Malignt nevroleptikasyndrom hos pasient behandlet med olanzapin

Sammendrag

Bakgrunn. Malignt nevroleptikasyndrom er en sjelden, men alvorlig bivirkning ved bruk av antipsykotika. Kliniske kjennetegn er hypertermi, rigiditet, autonom instabilitet og tegn til skjelettmuskelskade. Syndromet var opprinnelig knyttet til bruk av klassiske nevroleptika, men kan også oppstå ved bruk av de nyere antipsykotiske midlene.

Materiale og metode. Vi presenterer en 52 år gammel mann som utviklet malignt nevroleptikasyndrom etter 2 1/2 års behandling med annengenerasjonspreparatet olanzapin.

Resultater. De første 2–3 døgn var tilstanden alvorlig og ustabil, og nødvendiggjorde behandling i overvåkingsavsnitt. Ved utskrivning etter 12 døgn var han ikke fullt restituert, men pleiebehovene kunne ivretas av hjemmebaserte tjenester.

Fortolkning. Malignt nevroleptikasyndrom må mistenkes hos pasienter som behandles med enhver type antipsykotika og som utvikler uforklarlig feber. Tilstanden kan være livstruende og pasienten bør behandles i overvåkingsavsnitt. Antipsykotika skal seponeres. Behandling er primært symptomatisk og inkluderer avkjøling, væsketilførsel, korreksjon av elektrolyttforstyrrelser, arytmiovervåking og hyppig kontroll av nyrefunksjon og kreatininasenivå. Medikamentell behandling med dantrolen bør overveies. Mistenkte tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom skal meldes som bivirkning. For medikamenter under særlig overvåking, slik som olanzapin, er bivirkningsrapportering spesielt viktig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

**Guro Horni
Kathinka Meirik
May Brit Lund***

m.b.lund@klinmed.uio.no
Medisinsk avdeling
Orkdal Sanitetsforenings Sjukhus
7300 Orkanger

* Nåværende adresser:
G. Horni, Enhet for patologi
St. Olavs Hospital

K. Meirik, Psykiatrisk klinikk
Sykehuset Levanger

M.B. Lund, Lungemedisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Malignt nevroleptikasyndrom er en sjelden, men potensielt dødelig bivirkning ved bruk av antipsykotiske legemidler (1, 2). Syndromet er karakterisert ved alvorlig muskelrigiditet, hypertermi, autonom instabilitet og tegn til muskelskade (forhøyet kreatininasenivå) (3). De diagnostiske kriteriene (DSM-IV) er presentert i tabell 1. Patogenesen ved malignt nevroleptikasyndrom er ikke fullstendig klarlagt, men antas knyttet til nedsatt dopaminerg funksjon (1), en hypotese som støttes ved at syndromet også kan inntre ved brå seponering av dopaminagonister (4). To pasienter som hadde utviklet malignt nevroleptikasyndrom under behandling med konvensjonelle nevroleptika, ble beskrevet i Tidsskriftet i 1996 (5). Anbefalt behandling er seponering av all antipsykotisk medikasjon. Hvis pasienten fortsatt trenger slik behandling, har det vært anbefalt å skifte til et av de nyere annengenerasjonspreparatene (atypiske nevroleptika). De har en annen virkningsprofil med mindre selektiv dopaminantagonisme. Det har imidlertid vist seg at malignt nevroleptikasyndrom også kan oppstå ved bruk av atypiske nevroleptika (6). Ettersom disse medikamentene i økende grad har erstattet de tradisjonelle førstegenerasjonspreparatene og nå anbefales som førstevalg ved behandling av schizofreni (7), er det viktig å være oppmerksom på at risiko for malignt nevroleptikasyndrom fortsatt er til stede. Vi presenterer en pasient som utviklet malignt nevroleptikasyndrom assosiert med bruk av olanzapin, et annengenerasjonspreparat som ble introdusert i 1996. Internasjonalt er det siden 1998 rapportert 17 tilfeller av mulig malignt nevroleptikasyndrom assosiert med olanzapinbehandling (8). Tilstanden er ikke tidligere beskrevet i Norge, men sju mistenkte tilfel-

ler er rapportert til Statens legemiddelverk. I tre av disse brukte imidlertid pasientene også andre nevroleptika som derfor blir å regne som samtidig mistenkte preparater. (P. Harg, Statens legemiddelverk, personlig meddelelse). Olanzapin står på listen over legemidler under særlig overvåking.

Pasienten. En 52 år gammel mann ble innlagt akutt i medisinsk avdeling etter å ha falt om på gaten. Vitner hadde ikke observert bevissthetstap. Ved ankomst i sykehuset var han våken, smertefri, hadde ubesværet, rask respirasjon, var varm i huden og gjennomvåt av svette. Han svarte kort og adekvat på enkle spørsmål, men virket fjern og gav liten kontakt. Han sa at han var frisk og kunne ikke angi spesielle symptomer i forbindelse med den aktuelle hendelsen. På spørsmål om medikamentbruk fremkom det at han brukte olanzapin (Zyprexa) 10 mg daglig, orfenadrin (Disipal) 50 mg tre ganger daglig og zoplikon (Imovane) 5 mg om kvelden. Ved undersøkelse hadde han kroppstemperatur 39,7 °C (rektalt), regelmessig puls 134/min, svingende blodtrykk 234/184–122/76 mm Hg og oksygenmetning 97% (pulsoksymeter). Han hadde uttalt muskelrigiditet og tremor i alle ekstremiteter og i underkjeven. Abdomen var kraftig utspilt med sparsomme tarmlyder. For øvrig var det normale funn ved vanlig organstatus og orienterende nevrologisk undersøkelse. EKG viste sinustakykardi, ellers normalt. Blodsukker var 6,9 mmol/l, Hb 15,4 g/100 ml, leukocytter 9,7 · 10⁹/l, trombocytter 136 · 10⁹/l, SR 3 mm og CRP 1 mg/l. Øvrige blodverdier (referanseområder (9)) viste CK (maksimalverdi) 8746 U/l (40–250 U/l),

Fakta

- Malignt nevroleptikasyndrom er en potensielt livstruende bivirkning ved bruk av alle typer antipsykotika (også atypiske)
- Diagnostiske kriterier er hypertermi, rigiditet, autonom instabilitet og forhøyet kreatininasenivå
- Antipsykotika skal seponeres og pasienten behandles i overvåkingsavsnitt
- Mistenkte tilfeller skal meldes som bivirkning

Tabell 1 Diagnostiske kriterier for malignt nevroleptikasyndrom i DSM-IV (3)

A-kriteriet og minst to av de ti B-kriteriene må være oppfylt for at diagnosen skal stilles

- A. Alvorlig muskelrigiditet og hypertermi assosiert med bruk av antipsykotika, og
 B. To (eller flere) av følgende:
- Ekstrem svette
 - Dysfagi
 - Tremor
 - Inkontinens
 - Endret bevissthetsnivå (konfusjon – koma)
 - Mutisme
 - Takykardi
 - Forhøyet eller labilt blodtrykk
 - Leukocytose
 - Tegn til muskelskade (forhøyet kreatin-kinasenivå)

kreatinin 157 $\mu\text{mol/l}$ (60–120 $\mu\text{mol/l}$), Na 166 mmol/l (136–146 mmol/l), ASAT 241 U/l (10–50 U/l), troponin T 0,02 $\mu\text{g/l}$ (<0,01 $\mu\text{g/l}$) og LD 767 U/l (150–450 U/l). Serum-kalium, ALAT, ALP, GT, bilirubin, amylase, TSH, fritt T4 og CK-MB var innenfor referanseområdet (9) og blodkulturer (besvart påfølgende dag) var negative. Urinstiks viste +5 blod, +2 albumin og +2 ketoner, intet å bemerke ved mikroskopi. Røntgen oversikt abdomen viste kraftig obstitasjon og uttalt meteorisme. Det var normale funn ved cerebral CT og røntgen thorax.

Via komparentopplysninger fremkom det at pasienten hadde hatt diagnosen schizofreni fra 20-års alder. I ca. 25 år hadde han vært behandlet med depotinjeksjoner av perfenazin (Trilafon). Men på grunn av motoriske bivirkninger ble medikamentet byttet ut med olanzapin (Zyprexa), og det ble startet behandling med orfenadrin (Disipal) for 2 1/2 år siden. Frem til det aktuelle hadde han klart seg alene i egen bolig, aldri brukt rusmidler, vært påpasselig med sine medikamenter, vært selvhjulpent og velordnet i daglige gjøremål, gått turer i nærrområdet og regelmessig syklet til butikken.

Etter en samlet vurdering av klinisk bilde og blodprøver fant vi det overveiende sannsynlig at pasienten hadde malignt nevroleptikasyndrom. Alle medikamenter ble seponert, pasienten lagt på overvåkingsavsnitt og behandlet symptomatisk med avkjøling, paracetamol og intravenøs væske, totalt 4 000 ml første døgn hvorav 1 000 ml NaCl 4,5 mg/ml for forsiktig korreksjon av hans hypernatremi. I to døgn var han vedvarende febril med temperatur opp i 40,1 °C, takykard med puls 130–110/min, og svingende blodtrykk 170/80–95/70 mm Hg. Fra tredje døgn var han afebril, hadde normofrekvent puls, muskelrigiditeten og tremoren var gått såpass tilbake at han kunne sitte oppreist i sengen og innta væske peroralt. Daglige blodprøvekontroller viste gradvis fall i konsentrasjonen av CK, kreatinin og natrium,

og etter en uke var verdiene normalisert (9). Svar på medikamentanalyse tatt ved innleggelse viste serum-olanzapin 39 nmol/l (referanseområde 30–200 nmol/l) (9). Pasienten ble mobilisert ved hjelp av fysioterapeut, og etter 12 døgn kunne han utskrives til hjemmet. Han var da oppegående med rullator og dels selvhjulpent, men hadde fortsatt et pleie- og tilsynsbehov. Hjemmesykepleie, rehabiliteringstjeneste, psykiatrisk poliklinikk og fastlege ble koblet inn for videre oppfølging. Tilfellet ble meldt som bivirkning til Statens legemiddelverk.

Diskusjon

Vår pasient oppfylte hovedkriteriet (A) og seks av de ti tilleggskriteriene (B) for diagnosen malignt nevroleptikasyndrom (tab 1). Han utviklet syndromet etter ukomplisert behandling med olanzapin i 2 1/2 år. Han brukte ingen andre typer antipsykotika samtidig som kan ha utløst sykdombildet. Han hadde brukt olanzapin som foreskrevet, med en vanlig døgndose i henhold til Felleskatalogen og han var ikke overdosert. Blodprøve tatt ved innleggelse viste konsentrasjon av olanzapin i nedre del av terapeutiske områder.

Før aktuell innleggelse hadde han aldri vært alvorlig somatisk syk. Han hadde imidlertid vært behandlet i ca. 25 år med perfenazin før han skiftet til olanzapin. I de få kasuistiske meddelelsene som er publisert om malignt nevroleptikasyndrom assosiert med olanzapin, har de fleste pasientene vært behandlet med andre psykofarmaka samtidig (8, 10). Dette var ikke tilfelle for vår pasient. Imidlertid kan det tenkes at hans mangeårige, tidligere bruk av et klassisk nevroleptikum kan ha predisponert for utvikling av malignt nevroleptikasyndrom under den pågående behandling med olanzapin.

Hos en finsk olanzapinbehandlet pasient som utviklet malignt nevroleptikasyndrom under en periode med ekstrem sommervarme, ble dehydrering antatt å ha vært en predisponerende faktor (10). Også hos vår pasient kan dette ha vært en medvirkende årsak. Innleggelsen skjedde på forsommeren, under en langvarig periode med eksepsjonelt varmt vær. Pasientens ekstreme hypernatremi indikerer også at han var dehydrert, selv om elektrolyttforstyrrelser per se inngår som ledd i malignt nevroleptikasyndrom (3).

Hos enkelte pasienter kan malignt nevroleptikasyndrom føre til livstruende tilstander (1, 2, 11). Akutt skade av skjelettmuskulatur kan gi rhabdomyolyse med påfølgende nyresvikt, hyperkalemi eller disseminert intravaskulær koagulasjon. Ved nekrose av skjelettmuskulatur vil kreatinkinaseverdien alltid være forhøyet og er derfor en viktig indikator. Kjennetegn ved rhabdomyolyse er ellers myoglobinuri; urinen er rødfarget, men røde blodceller kan ikke påvises mikroskopisk. Alder og komorbiditet vil være av vesentlig betydning for komplikasjoner

og forløp hos pasienter med malignt nevroleptikasyndrom. Hypertermi, takykardi og elektrolyttforstyrrelser vil være forbundet med økt risiko for komplikasjoner hvis pasienten også har hjertesykdom, diabetes eller redusert nyrefunksjon.

Malignt nevroleptikasyndrom utvikles som regel i løpet av 1–3 døgn, og det kliniske bildet kan være dramatisk (11). Pasienten er høyfebril og takykard, har labilt blodtrykk og varierende grad av bevissthetsvekkelse. Nærliggende tentative diagnoser er alvorlige infeksjonstilstander med affeksjon av sentralnervesystemet, sepsis og cerebrale katastrofer.

Hos vår pasient var bevissthetsnivå ikke mer påvirket enn at enkle anamnesticke opplysninger kunne innhentes. Men ofte står man overfor en pasient som på grunn av sin psykiatriske grunnsykdom ikke bare mangler innsikt i egen helse og er ute av stand til å søke hjelp før han faller om på gaten, slik som vår pasient, men som i tillegg kan ha alle grader av bevissthetsvekkelse fra stupor til koma som ledd i syndromet. Legevakt eller primæravtalt ved medisinsk avdeling vil ofte møte pasienten først, og selv om tilstanden er sjelden, er det viktig å gjenkjenne den på grunn av et potensielt livstruende forløp (2, 11).

I den akutte fasen bør pasienter med malignt nevroleptikasyndrom behandles i overvåkingsavsnitt slik at vitale funksjoner blir optimalt monitorert. Unntak vil være pasienter med lettgradige symptomer. Det/de medikament(er) som antas å ha utløst tilstanden, skal straks seponeres.

Behandlingen er primært symptomatisk og vanlige prinsipper for intensivmonitorering skal følges. Avkjøling, rikelig væsketilførsel og arytmiovervåking er viktig.

Regelmessige kontroller av kreatinkinasenivå, mengden urinstoff, kreatinin og elektrolytter er nødvendig på grunn av risiko for rhabdomyolyse og nyresvikt. Medikamentell behandling med dantrolen kan overveies. Dantrolen er et direkte virkende muskelrelaksantium med febernedsettende egenskaper. Indikasjon for bruk av preparatet er malign hypertermi.

Dosering av dantrolen er angitt i Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell (12). Dantrolen kan bare rekvireres etter søknad til Legemiddelverket via apotek. Dette innebærer at medikamentet sjelden er tilgjengelig i en akutsituasjon.

Olanzapin metaboliseres i lever via cytochrom P-1A2 (13). Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 33 timer, men metaboliseringshastigheten varierer sterkt, avhengig av alder, kjønn og røykevaner.

For di cytochrom P-1A2-systemet er kapasitetsbegrenset, vil overdosering med olanzapin gi ikke-lineær farmakokinetikk og derav økt fare for toksiske effekter (14). Det finnes ikke noe spesifikt antidot. Ved akutt overdose bør aktivt kull og ventrikkelskylling overveies.

Symptombildet ved malignt nevroleptikasyndrom har mange fellestrekk med serotoninergt syndrom, som er omtalt i Tidsskriftet (15). Også ved serotoninergt syndrom er vegetative symptomer uttalt, spesielt hypertermi. Muskelrigiditet, som er et kardinalsymptom ved malignt nevroleptikasyndrom, er imidlertid som regel lite uttalt ved serotoninergt syndrom. Ved serotoninergt syndrom vil man ofte finne hyperrefleksi, myoklonus, nystagmus og mydriasis, som er fraværende ved malignt nevroleptikasyndrom. Klinisk skiller de to syndromene seg også med hensyn til tidsforløp. Serotoninergt syndrom kjennetegnes ved rask debut (timer) og raskt forløp (1–2 døgn), mens malignt nevroleptikasyndrom kan utvikles over flere dager og ha et protraisert forløp (uker). Hos pasienter som behandles med kombinasjoner av antipsykotika, antikolinergika og antidepressiver, vil det ofte være vanskelig å skille bivirkninger fra hverandre, spesielt i forbindelse med overdosering.

Malignt nevroleptikasyndrom må overveies hos psykiatriske pasienter som utvikler uforklarlige febertilstander. Syndromet kan også oppstå ved behandling med atypiske nevroleptika, i terapeutisk dose og etter lang tids ukomplisert bruk.

Litteratur

1. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79–83.
2. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 18–25.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4. utg. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
4. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137–45.
5. Nyquist OG. Hva vet vi i dag om malignt nevroleptikasyndrom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 2879–82.
6. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 238–58.
7. Jørgensen HA. Medikamentell behandling av schizofreni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2206–9.
8. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 897–902.
9. Laboratoriesenteret, Regionsykehuset i Trondheim. Brukerhåndbok 2001. Trondheim: St. Olavs Hospital, 2001.
10. Jarventausta K, Leinonen E. Neuroleptic malignant syndrome during olanzapine and levomepromazine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 231–3.
11. Lappa A, Podesta M, Capelli O, Castagna A, Di Placido G, Alampi D et al. Successful treatment of a complicated case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 976–7.
12. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2001. www.legemiddelhandboka.no (21.11.2002).
13. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
14. Cohen LG, Fatalo A, Thompson BT, Di Centes GB, Flood J, Poupolo P. Olanzapine overdose with serum concentrations. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 275–8.
15. Höjer J, Personne M, Skagius A-S, Hansson O. Serotoninergt syndrom – flera alvarliga fall med denna ofta förbisedda diagnos. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1660–3.