

Noe å lære av

En 74 år gammel bevisstløs kvinne med myoklonier og krampeanfallet

Dag Kristen Solberg

dag.solberg@diakonsyk.no
Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet sykehus
Postboks 85 Vinderen
0319 Oslo

Jeanette Koht*

Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Helge Refsum

Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet sykehus

* Nåværende adresse:

Spesialsykehuset for epilepsi
Postboks 53
1306 Bærum Postterminal

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 2277

Se også kunnskapsprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

En 74 år gammel kvinne hadde vannavgang og rykninger i alle fire ekstremiteter da hun ble funnet hjemme av sine pårørende, som ikke fikk kontakt med henne. Hun ble innlagt i nevrologisk avdeling, men slektningene fulgte ikke med til sykehuset. Fra tidligere hadde hun lettgradig kronisk obstruktiv lungesykdom og lett poliosekeve i beina, men var ellers somatisk frisk.

Ved undersøkelse i mottakelsen var pasienten komatøs, med skår 7 på Glasgow Coma Scale. Hun reagerte på smerte med fleksjon i overekstremitetene og underekstremitetene, ellers var det ingen respons. Videre var hun lett hypertensiv, men stabil sirkulatorisk og respiratorisk, hun hadde miltiske, dårlig reagerende pupiller, suspect plantar inversjon og myoklonier i alle fire ekstremiteter. Blodprøver tatt ved inntak (inkludert elektrolytter, blodglukose og blodgass) var normale. Pasienten ble videre utredet med CT caput og røntgen thorax, også der var det normale resultater. Spinalpunksjon ble utført, og det var normale verdier for trykk, celler, protein og glukose.

Ved inntak hadde pasienten ingen fokale nevrologiske utfall. Det var normale resultater av blodprøver og spinalpunksjon, slik at elektrolyttforstyrrelser, metabolske og infeksjøs årsaker var mindre sannsynlig. CT caput viste ingen fokale patologiske forhold.

Det var ingen journalopplysninger om psykisk sykdom, og den aktuelle anamnesen var uklar. EEG ble ikke utført, da undersøkelsen ikke er tilgjengelig på kveldstid.

Først flere timer etter innleggelsen lyktes det å få ytterligere komparentopplysninger. Det kom frem at pasienten brukte fluoksetin (Fontex) og olanzapin (Zyprexa) mot depresjon med somatiske vrangforestillinger. Hun hadde ikke vært vurdert som suicidal av pårørende eller fastlege, og hun hadde oppført seg som vanlig dagen før innleggelsen. På forespørsel fant pårørende tablettesker som hadde inneholdt olanzapin og fluoksetin, samt tablettrester, hjemme hos henne.

Ut fra det kliniske bildet var intoksikasjon sannsynlig. Det ble tatt prøver til konsentrasjonsmåling av legemidler i serum. Spinalvæske, som initialt var tatt til annet formål, ble også analysert. Serumkonsentrasjonen av olanzapin var forenlig med intoksikasjon. Det ble også påvist inntak av fluoksetin, med serumkonsentrasjonsnivå i referanseområdet. Analyse av antidepressive og antipsykotiske legemidler kan kjøres i serier. I dette tilfellet ble det også utført legemiddelanalyser som ikke var bestilt av rekvirerende lege. Citalopram (Cipramil) og mianserin (Tolvon, Mianserin) ble påvist i serumkonsentrasjoner forenlige med intoksikasjon. Legemidlene som ble påvist i serum, ble også påvist i spinalvæsken, men i betydelig lavere konsentrasjon (tab 1). Det ble også utført farmakogenetisk analyse av pasienten (CYP-genotyping), men ingen mutasjoner som gir langsom eller ultrahurt omsetning av legemidler ble påvist.

Olanzapin er det mest brukte legemidlet med antipsykotisk virkning i Norge. Det er godkjent for behandling av schizofreni og manisk episode samt til forebygging av slike episoder, men brukes også ved andre indikasjoner. Det er ved intoksikasjon rapportert om moderate og alvorlige symptomer ved doser over 120 mg, men det er begrenset erfaring med høye doser. Symptomer på olanzapinforgiftning inkluderer takykardi, agitasjon, redusert bevissthetsnivå/koma, kramper, respirasjonshemming og arytmier. Symptomene kan være skiftende og står ikke alltid i forhold til inntatt dose (1). Det angis at de vanligvis går over i løpet av 48 timer, men utfallet kan også være fatalt.

Vanlige bivirkninger av citalopram er søvnighet, hodepine og kvalme. Ved overdosering er det rapportert somnolens, koma,

kramper, takykardi og EKG-forandringer (2). Det har vært fatale tilfeller, oftest etter samtidig inntak av andre legemidler og/eller alkohol og ved svært høye serumkonsentrasjoner ($> 15\,000\text{ nmol/l}$) (3).

Den vanligste bivirkningen av mianserin er døsighet. Ved overdosering er det rapportert sedasjon, kramper, blodtryksfall og respirasjonshemming.

Det ble anslått at pasienten kunne ha tatt så mye som 500 mg olanzapin. I løpet av det første døgnet etter inntak, om lag 24 timer etter antatt tidspunkt for inntak, ble hun hypotensiv, men responderte godt på væsketerapi, slik at overflytting til intensivavdeling ikke ble nødvendig. Symptomene, i form av redusert bevissthet, krampeanfallet, miose og myoklonier, gikk gradvis tilbake. Hun kom i løpet av første til andre døgn til bevissthet litt etter litt, men var først helt våken og klar tredje døgn etter inntaket.

Ved akutt forgiftning med antipsykotiske og antidepressive legemidler er det i første omgang aktuelt med symptomatisk behandling av kardiovaskulære og respiratoriske bivirkninger samt håndtering av kramper og nevrologiske bivirkninger.

Tredje døgn etter innleggelsen ble pasienten subfebril med stigende CRP. Røntgen thorax viste funn forenlig med pneumoni. Hun fikk antibiotika, og det ble gitt tromboseprofylakse fra og med tredje døgn. Det var stigende leverenzymverdier, og nivået av troponin T steg til $0,09\text{ }\mu\text{g/l}$. Ekkokardiografi viste dilatert høyre ventrikel, med lett nedsett kontraksjon, og moderat pulmonal hypertensjon. På bakgrunn av det ekkokardiografiske funnet, troponinstigning og avvikende blodgasser ble det tatt CT thorax sjette døgn etter innleggelsen, og det ble påvist pulmonal sadelemboli. Det ble igangsatt behandling med lavmolekylært heparin (Klexane). Etter ytterligere to døgn fikk hun så trombolytisk behandling med alteplase (Actilyse), uten ytterligere komplikasjoner, og deretter warfarin (Marevan) i seks måneder. Etter totalt 16 døgn ved medisinsk avdeling ble pasienten overflyttet til psykiatrisk avdeling for videre behandling av depresjonen.

Diskusjon

Sykehistorien illustrerer de farmakologiske effektene av inntak av høy dose legemidler. I tillegg gir den også et godt bilde av de man-

ge alvorlige somatiske komplikasjoner som kan oppstå som følge av langvarig immobilisering. Den toksiske dosen av psykofarmaka er svært variabel. Noen dør av terapeutiske doser, mens andre har overlevd store overdoser av samme legemiddel (4–6). Ved overdoser av olanzapin er det rapportert dødelig utgang ved inntak av 450 mg, men også overlevelse ved inntak av 1 500 mg. Ved obduksjon har man funnet konsentrasjoner i blod fra 750 nmol/l hos selvmordsofre der olanzapinforgiftning har vært angitt som dødsårsak (4). Vår pasient hadde sannsynligvis inntatt minst 500 mg olanzapin og hadde ved innleggelsestidspunktet en serumkonsentrasjon på 2 520 nmol/l (tab 1). Sammenlikning av olanzapinkonsentrasjonen hos levende og døde bør imidlertid gjøres med forsiktighet. Olanzapin har et høyt distribusjonsvolum, og det antas at det vil skje en postmortal redistribusjon fra vevene til blodbanen. Dette vil øke konsentrasjonen av olanzapin i blod/serum i forhold til konsentrasjonen på dødstidspunktet. På den annen side er olanzapin ustabilt i blod og vil fortsatt bli brutt ned etter at døden har inntruffet. Dette kan, avhengig av tiden fra dødstidspunktet til analysen, føre til lavere konsentrasjon i postmortale prøver.

Serotoninsyndrom kan oppstå som følge av terapeutisk bruk eller ved intoksikasjon med legemidler som virker serotonerget. Syndromet kjennetegnes av mentale symptomer, autonom hyperaktivitet og nevrologiske forstyrrelser som tremor, hyperrefleksi og myoklonus. Symptomene kan variere – det kan være alt fra milde og forbigående til letale. Bruk av flere legemidler som påvirker serotoninsystemet vil øke risikoen for å utløse serotoninsyndrom. Behandlingen er symptomatisk, samt seponering av de aktuelle utløsende legemidlene. Vår pasient hadde første døgn flere symptomer forenlig med serotoninsyndrom. Imidlertid vil samtidig høyt inntak av olanzapin også kunne gi liknende symptomer.

Pasienter med intoksikasjon etter inntak av antipsykotiske og antidepressive legemidler skal overvåkes. Faren for kretsløpskollaps og andre bivirkninger øker når det er inntatt flere legemidler samtidig. Toksisiteten til ett legemiddel synes å øke ved samtidig inntak av flere. Dette skyldes i hovedsak farmakodynamiske interaksjoner.

En farmakodynamisk interaksjon oppstår uten at serumkonsentrasjonen av de invol-

verte legemidlene påvirkes. Ved at disse virker på samme målorgan øker risikoen for bivirkninger. De aktuelle legemidlene antas å ha additiv effekt med henblikk på nevrologiske bivirkninger, inkludert senket krampterskel og sedasjon. Flere av legemidlene virker serotonerget, og inntak av flere slike legemidler øker risikoen for serotoninsyndrom.

Videre øker toksisiteten dersom de inntatte legemidlene har farmakokinetiske interaksjoner, det vil si at inntak av ett legemiddel påvirker serumkonsentrasjonen av et annet. Dette kan skje dersom to legemidler brytes ned over de samme enzymsystemene. Medikamentene metaboliseres hovedsakelig av ulike isoenzymer i cytokrom P-450-systemet (CYP-systemet). Mutasjoner kan gi endret metabolisme, slik at selv lave doser kan gi alvorlige bivirkninger. Ved inntak av flere legemidler kan toksisk dose for et legemiddel være lavere, og blandingsintoksikasjoner av i utgangspunktet lite toksiske medikamenter kan derfor i enkelte tilfeller være fatale.

Videre har minst 10% av den norske befolkning mutasjoner i CYP-systemet, særlig isoenzymene CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, noe som fører til endret omsetning av legemidler. Som oftest vil mutasjoner i CYP-enzymene gi langsom omsetning og føre til økt serumkonsentrasjon, men rask omsetning forekommer også (CYP2D6). Dette gir lav serumkonsentrasjon og redusert effekt av legemidlet. Miljøfaktorer (f.eks. røyking, kosthold) kan også påvirke enzymene i CYP-systemet. Det kan derfor være betydelig variasjon i serumkonsentrasjon ved samme dose gitt til forskjellige individer (7). Blandingsinntak gjør vurderingen ved intoksikasjon ekstra vanskelig, da pasientene ofte har et sammensatt symptom-bilde. Hos vår pasient antar vi at det ikke forelå klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner (8).

Legemiddelkonsentrasjonen i serum var betydelig høyere enn konsentrasjonen i spinalvæsken. I serum er en høy andel av de aktuelle legemidlene bundet til proteiner. Det er den totale legemiddelmengden, proteinbundet og fri fraksjon, som måles i serum. Imidlertid er det den frie fraksjonen som er farmakologisk aktiv og som fordeles mellom serum og spinalvæske. Legemiddel pumpes også aktivt ut av sentralnervesystemet av efflukspumper, som P-glykoprotein (9).

På bakgrunn av at pasienten ble behandlet for en alvorlig depresjon, antas det at legemidlene ble inntatt i suicidal hensikt. Selvpåført forgiftning er den vanligste metode ved selvmord hos kvinner over 65 år i vårt land. Selvmordshyppigheten blant eldre er økende i Norge, men lavere enn i de fleste industrialiserte land. En stor andel av eldre som begår selvmord lider av psykisk sykdom (62%), spesielt depresjon (41%) (10). Andre risikofaktorer er somatisk sykdom og sosial isolasjon. Utført selvmordsforsøk gir høy risiko for senere gjennomført selvmord (11). Dette understreker viktigheten av tett oppfølging av pasienten etter selvmordsforsøk.

I tillegg til sine egne faste legemidler hadde pasienten inntatt midler som var forskrevet til hennes pårørende. Først ved analyse av serum ble det klarlagt nøyaktig hvilke legemidler hun hadde inntatt. Alle de inntatte midlene ble også påvist i spinalvæsken. Slik analyse gjøres ikke rutinemessig og er av usikker klinisk betydning, men var her mulig fordi spinalpunksjon allerede var utført.

Intoksikasjon er alltid en differensialdiagnose ved koma av ukjent årsak. Gode komparentopplysninger er viktig for å få en rask og nøyaktig diagnose. Atypiske antipsykotiske midler blir i økende grad brukt i suicidal hensikt, og den toksiske dosen kan variere fra pasient til pasient. Ved mistanke om forgiftning vil legemiddelanalyse av serum kunne avklare hvilke midler som er inntatt og om det foreligger toksiske konsentrasjoner og interaksjonsfare. Nøye overvåking og behandling av bivirkninger og somatiske komplikasjoner kan være livreddende.

Manuskriptet ble godkjent 23.3. 2006. Medisinsk redaktør Torgeir Bruun Wyller.

Litteratur

- Palenzona S, Meier PJ, Kupferschmidt H et al. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. *J Toxicol* 2004; 42: 27–32.
- Cuenca PJ, Holt KR, Hoefle JD. Seizure secondary to citalopram overdose. *J Emerg Med* 2004; 26: 177–81.
- Jonasson B, Saldeen T. Citalopram in fatal poisoning cases. *Forensic Sci Int* 2002; 126: 1–6.
- Chue P, Singer P. A review of olanzapine-associated toxicity and fatality in overdose. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 253–61.
- Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2003; 17: 307–24.
- Grundermar L, Wohlfart B, Lagerstedt C et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* 1997; 349: 1602.
- Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 121: 3296–8.
- www.interaksjoner.no (12.6.2006).
- Molden E. P-glykoprotein – en pumpe med betydning for legemiddelrespons. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2921–3.
- Kjølseth I, Keberg Ø, Teige B. Selvmord blant eldre i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1457–61.
- O'Connell H, Chin A, Cunningham C et al. Recent developments: suicide in older people. *BMJ* 2004; 329: 895–9.

Tabell 1 Konsentrasjon i serum og cerebrospinalvæske av de inntatte legemidlene ved innkomst

Legemiddel	Dose	Serumkonsentrasjon (nmol/l)	Referanseverdi serum (nmol/l)	Konsentrasjon i cerebrospinalvæske (nmol/l)
Olanzapin	500 mg(?)	2 520	30–200	300
Fluoksetin	?	1 084	650–2 500	12
Mianserin	?	2 552	150–700	50
Citalopram	?	2 339	70–350	940