

Sara Germans (f. 1972)

er spesialist i psykiatri og overlege.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Elisabeth Bratland Romuld (f. 1966)

er spesialist i psykiatri og avdelingsoverlege.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Olav Kristiansen (f. 1957)

er spesialist i psykiatri og overlege.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Lindgjærde O. Psykofarmaka. Oslo: HøgskoleForlaget, 2006: 122–23, 161–7.
2. Pandya M, Pozuelo L. A malignant neuroleptic spectrum: review of diagnostic criteria and treat-

ment implications in three case reports. *Int J Psychiatry Med* 2004; 34: 277–85.

3. Preparatomtale av Leponex (klozapin) i Felleskatalogen. www.felleskatalogen.no/ (8.6.2011).
4. Malt UF, Retterstøl N, Dahl AA. Lærebok i psykiatri. Oslo: Gyldendal, 2003.
5. Lishman WA, red. Organic psychiatry, the psychological consequences of cerebral disorder. 3. utg. Oxford: Blackwell Science, 2001.
6. Verghese C, DeLeon J, Nair C et al. Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 135–8.
7. Durst R, Teitelbaum A, Katz G et al. Withdrawal from clozapine: the «rebound phenomenon». *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1999; 36: 122–8.
8. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212–7.
9. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 4–14.
10. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8: 93–102.

11. De Jong A, Van den Brink W, Ormel J et al. Handboek Psychiatrische epidemiologie. Maarssen: Elsevier, 1999: 243–44.
12. Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 237–56.
13. Wagstaff AJ, Bryson HM. Clozapine. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Patients with Schizophrenia Who Are Unresponsive to or Intolerant of Classical Antipsychotic Agents. *CNS Drugs* 1995; 4: 370–400.
14. Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD et al. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull* 1996; 22: 591–5.

Mottatt 15.6. 2010, første revisjon innsendt 25.10. 2010, godkjent 23.6. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.

Kommentar

Syk av sykdom, rus eller medikament?

Hanne Indermo Solhaug og medarbeidere beskriver en interessant kasuistikk som belyser kompleksiteten i diagnostikk, behandling og oppfølging av alvorlig psykiatrisk lidelse og viktigheten av å tenke på legemidler som mulig utløsende årsak til forandringer i sykdomsbildet.

Klozapin er et atypisk antipsykotikum som anvendes mye i Norge (1). Legemidlet hemmer med høy affinitet dopaminreseptorer type 4 i sentralnervesystemet, i mindre grad dopaminerge reseptorer type 1, 2, 3 og 5, og i varierende grad alfaadrenerge, kolinerge, histaminerge og serotoninerge reseptorer. Klozapin omsettes via enzymene CYP1A2 og CYP3A4 og utskilles via nyre og tarm. Vanlige vedlikeholdsdoser er 200–450 mg/døgn (2). Pasienten som beskrives hadde brukt klozapin 400 mg /dag per os mot schizofreni i mange år. Dosestørrelsen er i et område hvor doserelaterede bivirkninger kan forekomme. På angitt dose pleide pasientens serumkonsentrasjon å ligge i området 1 600–2 300 nmol/l. På innkomstdagen var serumkonsentrasjonen av klozapin 300 nmol/l som er innenfor veiledende terapiområde 300–2 500 nmol/l, og utelukker bivirkninger pga. overdose. Med en gjennomsnittlig halveringstid på 12 timer (variasjonsbredde 6–26 timer) (2) passer dette med at pasienten *ikke* hadde inntatt sin dose de siste to dagene forut for innleggelsen i sykehus, eventuelt at han i lengre tid forut for det akutte hadde tatt mindre klozapin enn ordinert. For praktiske formål regner vi at legemidlet er eliminert fra kroppen etter 5–10 halveringstider dvs. ca. 2,5–5 dager etter siste inntak. Farmakokinetisk interaksjon er utelukket i diskusjonen selv om omeprazol, som pasienten bruker, er en induktor av CYP1A2. Røyking kan også redusere serumkonsentrasjonen av klozapin (3).

Røntgen thorax og mikroskopi av urin for å utelukke infeksjon var planlagt, men lot seg ikke gjennomføre da pasienten ikke samarbeidet. En nevrologisk undersøkelse er nødvendig før man konkluderer med hensyn til diagnose.

Pasientens symptomer kan skyldes seponering av legemidlet og/eller malignt nevroleptikasyndrom. Fordi klozapin virker antikolinergt vil kolinerge effekter øke ved rask seponering/dosenedtrapping (4). Både antallet kolinerge reseptorer og andre reseptorer som klozapin hemmer i sentralnervesystemet kan være oppregulert siden pasienten har brukt legemidlet i lang tid. Ved seponering vil pasienten derfor kunne få oppblussing av sin psykose og økte kolinerge effekter pga. langtidsbruk.

Ved malignt nevroleptikasyndrom ses mentale endringer og autonom instabilitet oftest i form av takykardi og svette (5, 6). Malignt nevroleptikasyndrom er ikke dose-avhengig og kan oppstå når som helst i behandlingsforløpet, men er mest vanlig i relasjon til oppstart og ved høye doser. Bivirkningen er letal i 10–20 % av tilfellene (6).

Behandlingen ved de to tilstandene er ulik. Ved brå seponering skal legemiddel reinsettes gradvis. I tillegg gis eventuelt antikolinergikum. Behandlingen av malignt nevroleptikasyndrom er symptomatisk og mistenkt legemiddel *må* seponeres. Om legemiddel av samme type *må* benyttes senere, bør lavpotent og helst et annet preparat enn det som utløste syndromet benyttes.

Pasienten fortsatte behandlingen med klozapin. Jeg ville foretrukket å vente til klozapin var helt ute av kroppen og deretter vurdert annet antipsykotikum, selv om det i praksis er få alternativer.

Autoseponering kan forhindres ved annen

administrasjonsform eller ved bedre tilsyn. Brå seponering av klozapin bør unngås, og legemidlet må dosetitreres langsomt opp eller ned.

Mimi Stokke Opdal

uxmist@ous-hf.no
 Avdeling for farmakologi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål

Mimi Stokke Opdal (f. 1959) er overlege dr.med./spesialist i klinisk farmakologi ved Seksjon for klinisk farmakologi, Enhet Ullevål, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Folkehelseinstituttet. Legemiddelforbruket i Norge 2006–2010. www.legemiddelforbruk.no/ (17.9.2011).
2. Legemiddelverket. SPC Leponex. Søkerbase for legemidler 2010 August 4. www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=737558b8-485a-4e77-a1c3-eda90d0a869a (17.9.2011).
3. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 727–32.
4. Wadekar M, Syed S. Clozapine-withdrawal catatonias. *Psychosomatics* 2010; 51: 355–355.e2.
5. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23: 477–92.
6. Wijidicks EF, Aminoff M, Wilterdink JL. Neuroleptic malignant syndrome. Official reprint from UpToDate 2010 May 6. www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search_result&selectedTitle=1%7E138 (17.9.2011).

Mottatt 12.8. 2011, første revisjon innsendt 14.9. 2011, godkjent 28.9. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.