

En mann i 50-årene med feber, redusert bevissthet og rigiditet

Denne kasuistikken beskriver differensialdiagnostiske overveielser hos en pasient med schizofreni som brukte klozapin. Han ble henvist med en uavklart somatisk og psykiatrisk tilstand.

Hanne Indermo Solhaug

hanne.indermo@gmail.com

Sara Germans

Elisabeth Bratland Romuld

Olav Kristiansen

Psykiatrisk avdeling

Sykehuset Namsos

En mann i 50-årene med kjent paranoid schizofreni og alkoholmisbruk ble henvist av legevaktlege til en akuttinnleggelse ved psykiatrisk avdeling med feber og forverring av hans psykotiske lidelse. Pasienten ble diagnostisert med paranoid schizofreni i 30-årsalderen og hadde brukt klozapin de siste 16 årene. De siste to årene hadde han vært alkoholfri. Av tidligere somatiske tilstander hadde pasienten hyperkolesterolemi og gastroøsofageal refluks. Pasienten bodde i egen bolig med oppfølging fra førstelinetjenesten i form av dagtilbud og måltider ved sykehjemmet, daglig oppfølging fra hjemmesykepleien med utlevering av medikamenter, ukentlig samtale med psykiatrisk sykepleier, gruppestøttekontakt to kvelder i uken, samt ansvarsgruppe.

Pasienten hadde de siste to dagene før sykehusinnleggelsen vært innlagt ved sykehjemmet i hjemkommunen på grunn av redusert allmenntilstand og manglende evne til å ta vare på seg selv. Dagen før han ble innlagt ved sykehjemmet hadde pasienten vært på besøk hos familie og blitt oppfattet å være slik han pleide. Av henvisende lege var det beskrevet at pasienten de siste dagene hadde vært i dårlig form, sengeliggende med lukkede øyne, motorisk urolig og sjelden svarte på spørsmål, og da kun med enstavelsesord. Pasienten hadde spist og drikket sparsomt. Legevaktlegen hadde gjennomført en somatisk undersøkelse hvor vedkommende fant BT 165/100 mm Hg, puls 112/min og temperatur 38,8 °C. Ved ankomst på psykiatrisk avdeling var det ikke mulig å ta opp anamnese da pasienten hadde redusert bevissthet og ikke svarte på tiltale. Symptomene beskrevet av legevaktlege ble bekreftet ved observasjon av pasienten. I psykiatrisk status presens fra innkomstjournal ble det beskrevet at pasienten

lå til sengs med lukkede øyne, hadde muskelrigiditet, reagerte på tiltale, men ikke svarte på spørsmål. Dette tilsvarte en Global Assessment of Functioning Scale (GAF)-skår på 12. GAF er et mål på globalt symptom- og funksjonsnivå og skåres på en skala 0–100. En skåre på 12 er i nedre del av område 11–20, som er forbundet med fare for skade på seg selv eller andre, eller vansker med å opprettholde minimal personlig hygiene, eller svær kommunikasjonsvikt.

Ved innleggelsen var han fast medisinert med klozapin 400 mg, bendroflumetiazid 5 mg, esomeprazol 20 mg, atorvastatin 40 mg, acetylsalisyl 75 mg og acetylcystein 600 mg. Pasienten brukte acetylsalisyl som primær profylakse mot hjerte- og karsykdom på grunn av sin hyperkolesterolemi. Indikasjon for pasientens bruk av tiaziddiuretika og acetylcystein var uklar.

Ved innleggelsen var BT 158/97 mm Hg, puls 102/min, temperatur 38,0 °C, og O₂-metning 92%. På bakgrunn av hans uavklarte somatiske tilstand ble det bedt om medisinsk tilsyn. Det ble funnet normale forhold ved undersøkelse av hjerte, lunger og abdomen. Pasienten var tørr og varm perifer, god sirkulert og hadde ingen deklive ødemer. EKG viste sinusrytme, normal akse og ingen tegn til iskemi eller hypertrofi. Det ble tatt laboratorieprøver for å undersøke for infeksjoner, anemi og organsvikt, samt alvorlige bivirkninger av klozapin, som leukopeni og agranulocytose. Blodprøvene viste leukocytter 13,2 × 10⁹/l (3,5–8,8 × 10⁹/l), nøytrofile granu-

locytter 9,4 × 10⁹/l (1,8–7,0 × 10⁹/l), glukose 6,7 mmol/l (4,0–6,0 mmol/l), ALAT 75 U/l (10–70 U/l), CRP 5 mg/l (0–5 mg/l) og CK 304 U/l (40–280 U/l) (tab 1), oppfattet som akseptable verdier. Det ble ikke gjort undersøkelser med tanke på rusmidler da henvisende lege og pleiepersonell i kommunen anga rusfrihet de siste to årene. Man fikk ikke gjennomført røntgen thorax eller tatt urinprøve på dette tidspunktet på grunn av manglende samarbeid. Det ble foretatt konsentrasjonsmåling av klozapin i serum, men resultatet var ventet først i løpet av noen dager. Grunnet sparsomt væskeinntak fikk pasienten 1 000 ml væske intravenøst for å forebygge dehydrering.

Man fant i journalen at pasienten hadde vært innlagt to ganger ti år tidligere med liknende symptombilde. Tilstanden ble den gang forklart som bivirkning av statiner. Han hadde også vært innlagt en gang for to år siden, da antok man at symptomene skyldtes en virusinfeksjon. Pasienten hadde den samme antipsykotiske medikasjon ved alle disse innleggelsene som ved den aktuelle innleggelsen.

Ved feber hos pasienter som bruker anti-psykotika, er det viktig å utelukke malignt nevroleptikasyndrom. Malignt nevroleptikasyndrom forekommer hos i underkant av 1 % av pasientene som behandles med anti-psykotika, og er en alvorlig tilstand med letalitet på ca. 20 %. Det oppstår som oftest i løpet av de to første ukene etter påbegynt behandling med antipsykotika eller etter doseøkning, men kan også forekomme senere (1). Pasienter med redusert allmenntilstand vil gjerne ha redusert inntak av væske, noe som kan medføre økt serumkonsentrasjon av antipsykotika. Hovedsymptomene ved malignt nevroleptikasyndrom er hypertermi,

Tabell 1 Laboratorieprøver under pasientens innleggelse og ved kontroll hos fastlege to uker etter utskrivningen

	Normalverdier	Dag 1	Dag 3	Dag 4	Dag 14	Fastlege
Leukocytter	3,5–8,8 nmol/l	13,2	14,1	14,8	9,7	12,6
Nøytrofile granulocytter	1,8–7,0 × 10 ⁹ /l	9,4	–	–	–	–
Hemoglobin	13,4–17,0 G/100ml	15,2	16,2	–	–	–
Natrium	137–145 nmol/l	148	146	145	–	–
Kalium	3,6–4,6 nmol/l	4,0	4,3	4,0	–	–
CRP	0–5 mg/l	5	5	< 5	–	–
CK	40–280 U/l	304	741	498	–	286
ALAT	10–70 U/l	75	73	–	52	71

muskulær rigiditet, endret bevissthet og autonom instabilitet i form av takykardi, takypné, svingende blodtrykk, svetting og inkontinens (1). Muskelrigiditet er imidlertid sjeldnere til stede ved malignt nevroleptikasyndrom forårsaket av klozapin. Det er ulike diagnostiske kriterier for malignt nevroleptikasyndrom (2). I hovedsak stilles diagnosen på bakgrunn av det kliniske bildet og blodprøver som viser nøytrofil leukocytose, forhøyede verdier av levertransaminaser og kreatinkinase (CK) (1). Det er foreslått grenseverdier på kreatinkinase > 300 U/l og leukocytter > 15 nmol/l (2). Leukocytose kan imidlertid også være en vanlig bivirkning av klozapinbruk (3), slik at det totale bildet med kliniske opplysninger og laboratorieprøver bør vektlegges ved vurdering av malignt nevroleptikasyndrom.

Klozapin er et antipsykotikum som brukes hos pasienter med schizofreni som ikke responderer på andre antipsykotika (3), og behandling med medikamentet krever spesielt god oppfølging. Den viktigste årsaken til dette er den sjeldne, men farlige bivirkningen agranulocytose. Den forekommer hos ca. 1% av pasientene som bruker klozapin. Forekomsten øker med alderen og har en letalitet på opp mot 20%. Agranulocytose oppstår som regel i løpet av de første 4–5 månedene etter oppstart med klozapin, men kan også oppstå etter flere år med behandling. Den utvikler seg relativt langsomt, og årsaken er ukjent. Tidlige symptomer er sår hals og feber, og det kan utvikles alvorlige infeksjoner (1).

Etter somatisk undersøkelse og blodprøvetaking av pasienten var tentativ diagnose viral infeksjon med ukjent fokus. Bakteriell infeksjon virket mindre sannsynlig enn viral infeksjon da CRP var normal. Pasientens kliniske bilde med redusert bevissthet, samt lett hypertensjon, subfebrilitet og lett forhøyet CK, kunne også peke i retning av et begynnende malignt nevroleptikasyndrom.

Pasienten ble observert gjennom to døgn i akuttpsykiatrisk avdeling med registrering av vitale funksjoner og blodprøver. På grunn av pasientens reduserte bevissthet fikk han ikke noen av sine faste medikamenter. Parametrene viste; temperatur 38,3–37,8 °C, blodtrykk 151/88–143/91 og puls 107–114/min. Foruten en lett økning av kreatin kinase-severdier til 333 U/l andre dag av sykehusoppholdet var laboratorieprøvene for øvrig uendret. Symptomene var i hovedsak uendret – pasienten lå til sengs med redusert bevissthet, reagerte på tiltale og brukte enstavelser for å besvare spørsmål. Han hadde urininkontinens, og det var vanskelig å få i ham mat og drikke. På grunn av fortsatt lavt væskeinntak fortsatte man å gi 1 000 ml intravenøs væske daglig.

Vurdering i løpet av andre dag viste ingen økning av infeksjonsparametrene, noe som

tilsa at en bakteriell infeksjon var lite sannsynlig. Det kunne imidlertid fortsatt peke i retning av en viral infeksjon. Det forelå ikke agranulocytose, så den bivirkningen av klozapin kunne utelukkes. Pasienten hadde fortsatt tegn på malignt nevroleptikasyndrom med mild hypertermi, lett forhøyet blodtrykk, lett forhøyet kreatin kinase-nivå og urininkontinens, men det var i så fall et atypisk bilde av malignt nevroleptikasyndrom med mindre utslag på parametrene enn man skulle vente. Delirium tremens ble vurdert som mulig differensialdiagnose, men var lite sannsynlig på bakgrunn av opplysningene om pasientens avhold fra alkohol de siste to årene.

Kattoni er et begrep for en rekke bevegelserforstyrrelser som vanligvis er assosiert med schizofreni, for eksempel stereotypiske bevegelser og myoklonier. En av de mest påfallende og alvorlige katatonitilstandene er kataton stupor, hvor man har en psykomotorisk hemning samtidig som pasienten er bevisst (4, 5). Dette var en mindre sannsynlig differensialdiagnose for denne pasienten, hvor redusert bevissthet var et av hovedsymptomene.

Andre mulige differensialdiagnoser var

for eksempel den neurologiske tilstanden «locked-in syndrome» og den autoimmune tilstanden autoimmun stivhet-syndrom (stiff-man syndrome) (5). Dette er imidlertid svært sjeldne tilstander, og symptombildet for denne pasienten var ikke typisk for disse tilstandene. Et hjernestammeinfarkt som gir «locked-in syndrome» gir i hovedsak et kommunikasjonsproblem og affiserer ikke bevissthets, mens denne pasienten hadde redusert bevissthet. Ved autoimmun stivhet-syndrom er muskelkramper et sentralt symptom, noe denne pasienten ikke hadde.

På grunn av fortsatt uavklart klinisk diagnose fortsatte man med observasjon av pasienten, samt innhenting av ytterligere komparentopplysninger, spesielt med tanke på symptomer og medikamentinntak i forkant av innleggelsen.

På tredje dag økte symptomene i form av svetting, økende muskelrigiditet, akinesi, konfusjon, mutisme og svelgeproblemer. Man fikk komparentopplysninger fra hjemmesykepleien som var usikre på om pasienten hadde tatt sine medikamenter den siste tiden. De visste imidlertid med sikkerhet at han ikke hadde tatt klozapin de to dagene da

Tabell 2 Oversikt over symptomer og funn ved seponeringssyndrom og aktuelle differensialdiagnoser (1, 4–7)

	Malignt nevroleptikasyndrom	Infeksjon	Kattoni	Agranulocytose	Seponeringssyndrom
Hypertermi	++	++	–	++	++
Muskelrigiditet	++	+/-	++	+/-	++
Endret bevissthetsnivå	++	+/-	+	+/-	++
Redusert allmenntilstand	+	++	++	+	+
Konfusjon – koma	++	+/-	–	+/-	++
Svetting	++	+	–	+	++
Dysfagi	++	–	–	–	+
Tremor	++	–	–	–	–
Urininkontinens	++	+/-	–	+/-	++
Diaré	+/-	+	–	+	++
Kvalme/oppkast	+/-	+	–	+	++
Mutisme	++	+/-	+	+/-	++
Takykardi	++	+	–	+	+/-
Forhøyet/svingende blodtrykk	++	+/-	–	+/-	++
Leukocytose	++	++	–	++	–
Forhøyet CK	++	+/-	++	+/-	++
Tegn til muskelskade/-smerter	++	+/-	++	+/-	++
Motorisk uro	+/-	+/-	++	+/-	+
Stupor	+/-	–	++	–	–
Motorisk hemning/bradykinesi	+/-	+/-	++	+/-	++
Organspesifikke symptomer	+/-	++	–	++	–
Sår hals	–	+/-	–	++	–
Hodepine	+/-	+/-	–	–	++

++ = vanlig symptom
 + = symptom varierende til stede
 +/- = symptom sjelden til stede
 – = symptom vanligvis ikke til stede

han var innlagt på sykehjemmet. På tredje dag forelå også serumanalysesvaret av klozapin, som var 300 nmol/l (referanseområde 300–2 500 nmol/l). Dette var en betydelig lavere serumkonsentrasjon enn pasienten hadde hatt med tilsvarende dose de siste fire årene hvor han hadde hatt serumkonsentrasjon 1 600–2 300 nmol/l.

Opplysningen om at klozapin ikke ble tatt de siste to døgnene før innleggelsen, gjorde malignt nevroleptikasyndrom til en mindre sannsynlig diagnose.

Klozapin har alvorlige bivirkninger som krever utelukkelse og dermed gjør at symptomene ved seponering kan komme i andre rekke. Ved bråseponering av klozapin kan det komme en rask oppblussing av psykose, såkalt «rebound»-psykose. I tillegg til de psykotiske symptomene, forekommer vegetative symptomer som kvalme, oppkast, diaré, bevissthetsendring, uro, samt angst, insomni, rastløshet eller mutistisk tilbaketrekking, tardive dyskinesier og konfusjon (6, 7). Pasientens kliniske tilstand, svaret på serumkonsentrasjonen og komparentopplysningene pekte derfor i retning av et seponeringssyndrom etter brå autoseponering av klozapin. I tabell 2 listes symptomer og funn ved seponeringssyndrom og aktuelle differensialdiagnoser (1, 4–7).

Pasienten fikk antikolinergika i form av biperiden injeksjon 5 mg intramuskulært, med ny injeksjon av 5 mg biperiden 45 minutter senere. Det ble da observert at pasienten innen 45 min fikk økt bevissthet, kom seg opp av sengen, kommuniserte med hele setninger med psykotisk innhold, fremfor kun enstavellesord. Han begynte å ta til seg mer væske, og tok på kvelden tredje dag for første gang under innleggelsen sine medikamenter, slik at klozapin kunne reinnstitueres i sin opprinnelige dose på 400 mg. I tillegg til biperiden injeksjon ble det startet opp med biperiden peroralt, 1 mg × 2, som ble trappet opp til 2 mg × 3 neste dag. Pasienten kom seg relativt raskt, og fra den femte dagen hadde han adekvat næringsinntak, normalt bevissthetsnivå og ordinær mobilitet, og det ble ikke observert psykotiske symptomer. Biperiden ble trappet ned i dose, og pasienten ble skrevet ut i sin vanlige tilstand etter 14 dager. Førstelinjetjenesten med hjemme-sykepleien og fastlegen fikk veiledning med henblikk på seponeringssyndrom og hvordan de kunne sikre inntak av klozapin. Verdien for kreatinkinase, leukocytter og blodtrykk var normalisert ved utskrivning, noe som fortsatt var tilfelle ved kontroll hos fastlege to uker etter utskrivningen.

I etterkant av den aktuelle innleggelsen fikk man opplysninger fra sykehjemmet hvor pasienten hadde vært innlagt tre ganger det siste året med liknende, men mildere symptom-bilde. Man hadde ikke vært sikker på hva dette skyldtes, men det hadde vært usikkerhet rundt pasientens medikamentinntak.

Oppholdene på sykehjemmet hadde hatt en varighet på 3–14 dager, og der hadde de hatt fokus på døgnstruktur, pleie, næringsinntak og sikring av medikamentinntak. Det ble i lys av aktuelle innleggelse konkludert med at disse mildere tilfellene med stor sannsynlighet skyldtes begynnelsen på et seponeringssyndrom etter seponering av klozapin, og at søkelys på medikamentinntak stoppet utviklingen av symptomene.

Diskusjon

Pasienter med schizofreni har høyere mortalitet enn friske grunnet høyere forekomst av en del somatiske tilstander (8). Mange pasienter med schizofreni har en livsstil med røyking og lite fysisk aktivitet, som sammen med sykdommen i seg selv og medikamentbivirkninger, medfører signifikant økning i risikoen for hjerte-karsykdom (9, 10). I tillegg sliter disse pasientene ofte med rusmisbruk (11), noe som også øker risikoen for somatiske komplikasjoner. Schizofrenipasienter vil kunne ha vanskeligheter med å gjøre rede for sine plager, og det er derfor sentralt at man alltid gjør en grundig somatisk vurdering ved uklare psykiatriske og somatiske tilstander.

Antipsykotika er medikamenter med en rekke bivirkninger, og malignt nevroleptikasyndrom er en potensielt livstruende bivirkning. Agranulocytose er en annen fryktet bivirkning ved klozapin, og blodmonitorering med telling av leukocytter og nøytrofile granulocytter skal derfor gjøres ukentlig de første 18 ukene av behandlingen, deretter hver 4. uke så lenge pasienten bruker klozapin (3). Det er imidlertid mindre oppmerksomhet rundt symptomer ved seponering av antipsykotika. I forbindelse med bråseponering av klozapin er det observert at pasienter vanligvis innen 2–3 dager, ev. innen to uker, har fått symptomer som kvalme, oppkast, diaré, hodepine, muskelsmerter, svetting, angst, insomni, rastløshet eller mutistisk tilbaketrekking, konfusjon og parkinsonistiske bevegelsesforstyrrelser som bradykinesi og rigiditet (1, 6, 7). I tillegg til en antagonistisk effekt på dopaminreseptorer, en potent anti-alfaadrenerg og antihistaminerg effekt, blokkerer også klozapin muskarinreseptorer (1). Den bakenforliggende mekanismen til symptomene ved bråseponering er tolket å være en sentral kolinerig hypersensitivitet og kolinerig «rebound» på grunn av klozapins sterke antikolinerge effekt (6, 12). Et slikt seponeringssyndrom kan i hovedsak unngås ved nedtrapping av klozapindosen over 1–2 uker (1, 2). Agranulocytose og manglende etterlevelse er imidlertid vanlige årsaker til at medikamentet bråseponeres (13).

En annen side ved bråseponering av klozapin er en raskt innsettende «rebound»-psykose. Hypoteser på hvorfor dette er mer uttalt ved seponering av klozapin sammenliknet med andre antipsykotika, er medikamentets relativt svake binding til dopamin 2-reseptorer og relativt sterkere binding til dopamin 1-reseptorer sammenliknet med

andre antipsykotika samt at det kan forekomme hypersensitivitet i det mesolimbiske systems dopaminreseptorer (14). Slike «rebound»-psykoser er gjerne preget av lang varighet og resistens mot behandling (1).

På innleggelsestidspunktet var denne pasienten i hovedsak preget av redusert bevissthet, og det var ikke mulig å få anamnesticke opplysninger rundt symptomer som hodepine og kvalme. Sannsynligvis startet utviklingen av tilstanden i forkant av innleggelsen ved sykehjemmet, og hans situasjon forverret seg ytterligere i løpet av de første dagene etter innleggelsen ved psykiatrisk avdeling hvor det tilkom økende bevissthetsreduksjon, muskelrigiditet og svetting. Pasientens tilstand var ikke entydig forenlig med seponeringssyndrom, men utelukkelse av andre differensialdiagnoser som malignt nevroleptikasyndrom, det kliniske forløpet og en forholdsvis lav serumkonsentrasjon av klozapin i kombinasjon med opplysninger om seponering av klozapin, medførte at man tenkte på denne tilstanden. God respons på den medikamentelle behandlingen bekreftet i etterkant at seponeringssyndrom var den mest sannsynlige diagnosen.

Den umiddelbare medikamentelle behandlingsstrategien hos denne pasienten hadde to hensikter. På den ene siden måtte man behandle seponeringssyndromet, og da den underliggende mekanismen er antatt å være kolinerig hypersensitivitet og kolinerig «rebound», ble det valgt å gi et antikolinerg legemiddel (6, 14). På den andre siden måtte man forebygge videre utvikling av «rebound»-psykose, og klozapin ble derfor reinnstituert når pasienten kunne innta medikamenter peroralt. Reinnstituering av antipsykotika vil også være fordelaktig med tanke på symptomer på seponeringssyndrom, men var hos denne pasienten ikke mulig før man hadde fått dempet symptomer som redusert bevissthet og svelgevansker med biperiden.

Denne sykehistorien viser hvor komplekst bildet kan være i en populasjon av pasienter som ofte har nedsatt evne til samarbeid og har økt risiko for somatisk sykdom. Somatisk sykdom, bivirkninger av antipsykotika og symptomer på bråseponering av antipsykotika kan ha forvekslende lik symptomatologi, er potensielt livstruende og kan kreve vidt forskjellige behandlinger. Sykehistorien illustrerer betydningen av tett samarbeid mellom somatisk og psykiatrisk avdeling, sammen med bruk av komparentopplysninger og mer objektive parametere som serumkonsentrasjonsmålinger.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Hanne Indermo Solhaug (f.1981)

er assistentlege i psykiatri.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

>>>

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 catatonia. *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.