

Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 222 november 2019

Maligt neuroleptikasyndrom

– sällsynt, undvikbart och allvarligt

sid 38–39



Maligt neuroleptikasyndrom

– sällsynt, undvikbart och allvarligt

Text: Michael Andresen, Läkemedelscentrum

Maligt neuroleptikasyndrom (MNS) är ett sällsynt tillstånd som bl a kan uppträda i samband med behandling med antipsykotika, antidopaminerga läkemedel, antiemetika eller vid utsättning av dopaminerga läkemedel. Tillståndet kan snabbt försämrats till ett livshotande tillstånd som kan kräva intensivvård. Kardinalsymtom/typiska tecken är hypertermi (feber), rigiditet (muskelstelhet), förändrat medvetande (konfusion, koma) och höga CK-värden. Åtgärden är i första hand att sätta ut det antidopaminerga läkemedlet eller återinsätta det dopaminerga läkemedlet. I övrigt är behandlingen symtomatisk. ECT kan användas och kan ge effekt även i situationer när andra åtgärder inte givit effekt.

Maligt neuroleptikasyndrom (MNS) är ett sällsynt, men potentiellt livsfarligt tillstånd.

De första fallen beskrevs 1960, 8 år efter introduktionen av antidopaminerga neuroleptika.¹

Dess etiologi är oklar. Det beror bland annat på att kriterierna för MNS inte har varit konsistenta över tid.

Epidemiologi

Flera studier avseende incidens för MNS har genomförts med varierande resultat. Incidenssiffror på 0,01 %² till 3 %^{3,4} finns beskrivna hos patienter som fått antidopaminerga läkemedel. Den stora variationen på incidensen beror bl a på varierande diagnoskriterier över tid, olika patientpopulationer (akut vs kroniskt sjuka), typ av vårdinrättning (allmän psykiatrisk vård vs vård på universitetssjukhus), typ av studie (retrospektiv vs prospektiv).³

Risikfaktorer

MNS klassificeras som en (idiosynkratisk) typ B-biverkan. I dagsläget är både etiologin, patogenesen och patofysiologin inte helt klarlagda. En minskad dopaminerg transmission i CNS tros vara en av orsakerna (antagits på grund av effekten av de inblandade läkemedlen)⁴. Utveckling av MNS är inte entydigt kopplat vare sig till dosering av läkemedel eller patientens ålder, även om ung ålder är vanligare.⁵

Kända faktorer som ökar risken är:

- Manligt kön och ung ålder: syndromet utvecklas oftare hos män (2:1), i vissa studier ses en ökning mellan 20–25 år. Detta sammanfaller delvis med könsfördelning för insjuknande och åldern när man oftast insjuknar i psykoser och kan därför återspegla sannolikheten för insättning av riskläkemedel.⁶
- Det finns indikationer för en genetisk predisposition. En familjeanamnes med ökad förekomst av katatoni och kongenitala muskelkanalsjukdomar⁴ samt tidigare episoder av MNS eller katatoni ökar risken.⁶
- Högpotenta antipsykotiska medel har i vissa studier medfört en högre risk.²
- Höga doser, snabb dosökning och användning av parenterala depåberedningar av antipsykotika samt antiemetika med antidopaminerg effekt ökar risken.⁶
- Snabb dossänkning av dopaminerga läkemedel kan också leda till utveckling av MNS.⁷
- MNS kan uppträda efter flera års kontinuerlig behandling. I genomsnitt uppträder dock syndromet inom 4–14 dagar och i 90 % av fallen inom 10 dagar efter insättning av läkemedlet.⁶

Kliniska tecken, diagnos och differentialdiagnos

Diagnoskriterier varierar i olika studier. 2011 publicerades det i Journal of clinical psychiatry⁷ en konsensus om diagnoskriterier, där man enades om en graderad skala med kriterier och poäng enligt tabell nedan.

MNS är en uteslutningsdiagnos. Behandling av MNS får inte fördröjas (se nedan), men fortsatt utredning av eventuella differentialdiagnoser (se tabell sid 39) är viktig, då dessa obehandlade kan vara livshotande. Det finns fallrapporter som visar att klozapin kan ha en något avvikande symtombild med mindre muskelrigiditet, mindre ökning av CK och lägre feber.⁹

Förlopp

MNS har ett förlopp där den fulminanta bilden ofta ses inom 24–72 timmar.⁶ Abortiva förlopp under pågående behandling med antidopaminerga läkemedel har beskrivits.

Behandling

Den viktigaste åtgärden är antingen att **sätta ut den antidopaminerga substansen eller att återinsätta den seponerade dopaminerga substansen**^{4-6, 10}. Denna åtgärd ska vidtas omedelbart, redan vid misstanke. Utöver detta är behandlingen symtomatisk.⁶

Konsensuskriterier för MNS⁷

Kriterium	Poäng
Exposition för en dopaminantagonist eller utsättning av en dopaminagonist inom de senaste 72 timmarna	20
Hypertermi över 38 grader vid minst två tillfällen (oral temperatur)	18
Rigiditet i musklerna	17
Förändrat mentalt status (sänkt eller fluktuerande nivå av medvetande)	13
Ökade nivåer av kreatinfosfokinase (CK) till mer än fyra gånger övre gränsvärdet	10
Vegetativa tecken, minst två av följande: <ul style="list-style-type: none">• Ökat blodtryck, mer än 25 % över baslinjetrycket• Fluktuation av blodtrycket, ≥ 20 mmHg diastoliskt och ≥ 25 mmHg systoliskt inom 24 timmar• Svettningar• Urininkontinens	10
Ökning av både puls och andningsfrekvens, ≥ 25 % respektive ≥ 50 % över baslinjen	5
Ingen annan sjukdom eller orsak som kan förklara tillståndet	7
Summa	100

Behandling av MNS

- Allvarliga fall kräver vård på intensivvårdsavdelning för **behandling av eventuell cirkulatorisk och respiratorisk insufficiens**.
- Dopaminagonister som dantrolen, bromokriptin och bensodiazepiner som lorazepam kan användas för att **minska muskelrigiditet**. En långsam nedtrappning av dopaminerga substanser efter att symtomen har försvunnit rekommenderas.¹¹
- Fysikalisk nedkylning utifrån eller via nedkylda infusioner och antipyretika för att **få ner temperaturen** kan användas.
- Hos patienter som är sederade och intuberade kan användning av icke depolariserande hämmare av neuromuskulär transmission (atrakurium, rokuronium) för **kontroll av både hypertermi och rigiditet** övervägas.
- Elektrokonvulsiv terapi (ECT) kan ha effekt på såväl **temperaturreglering, medvetandestörning som svettning**.

OBS! Antimuskarinerga antikolinergika (biperiden och liknande) är inte bara ineffektiva utan kan försämra prognosen. De ska därför inte användas i denna situation.

Prognos

Prognosen beror på hur snabbt diagnosen ställs och hur effektiv behandlingen är. Mortaliteten är 5–12 %^{6,12}. Utveckling av en njurinsufficiens ökar mortaliteten till cirka 50 %⁶.

Återinsättning av antipsykotika

Många patienter behöver en antipsykotisk behandling även efter utveckling av syndromet. Ofta kan en återinsättning av antipsykotika ske, efter en adekvat washout period, om upptitreringen sker mycket långsamt och under noggrann övervakning.

I litteraturen rekommenderas följande tider¹², beroende på administrationsform:

- Vid peroral behandling: när patienten varit symtomfri i 2 veckor.
- Vid behandling med depåpreparat: efter minst 6 veckor, beroende på halveringstiden för tidigare använt läkemedel.

Om en återinsättning sker, så används i regel inte samma läkemedel. Det kan vara rimligt att föredra antipsykotika med högre sederande och lägre antipsykotisk potens. Vid val av läkemedel med extremt lång halveringstid (palliperidonpalmitat, Trevicta[®]) måste den långa tiden till steady-state tas i beaktande. ■



Andra tillstånd som kan generera MNS-liknande symtom³

Differentialdiagnos	Skillnader mot MNS
Malign hypertermi	Uppträder efter en allmän narkos
Katatoni	Exposition för antipsykotika saknas
Värmeslag	Varm, torr hud, ingen rigiditet i musklerna
Parkinsons sjukdom, parkinsonism	Ingen feber, inga autonoma tecken
CNS-infektion	Kramper, abnormiteter i likvor
Allergiska reaktioner på läkemedel	Hudutslag/urtikaria o/e stridor o/e eosinofili
Toxisk encefalopati inkl. litiumencefalopati	Ingen feber, lågt CK
Antikolinergt delirium	Ingen feber, lågt CK
Kombination av Parkinson(ism) och infektion	Kan i hög grad likna MNS, eventuellt saknas exposition för dopaminantagonist eller utsättning av dopaminagonist
Serotonergt syndrom	Vidgade pupiller, hyperaktiva tarm ljud, hyperreflexi, exposition för serotonerga läkemedel ⁸

1–12: Referenslista till artikeln finns på Läkemedelskommitténs webbsida regionorebrolan.se/lakemedel under *Läkemedelsrekommendationer > Publikationer/dokument > Referenslistor*.

Vett och etikett i läkemedelslistan

Region Örebro län har en gemensam läkemedelslista som är en översikt över patientens samtliga läkemedelsordinationer. Ordinationer från vissa privata vårdgivare samt ordinationer från andra regioner visas ej. Den regionövergripande riktlinjen för hur läkemedelslistan ska hanteras har nyligen uppdaterats.

För att förskrivaren ska kunna utföra en lämplighetsbedömning och därefter ordinaera läkemedel på ett ändamålsenligt och säkert sätt är det en förutsättning att ha tillgång till en aktuell läkemedelslista med patientens samtliga ordinerade läkemedel.

Vid vårdkontakt ska förskrivare ta del av den samlade läkemedelslistan. En genomgång ska göras med patienten om vilka läkemedel patienten tar eller inte, och om det finns läkemedel som patienten tar men som inte finns med på listan. Resultatet av denna genomgång ska dokumenteras genom att läkemedelslistan uppdateras. Undantag är vårdkontakter som inte inbegriper läkemedelsbehandling.

Med en aktuell läkemedelslista uppnås:

- ökad patientsäkerhet
- förbättrad delaktighet hos patienten i sin läkemedelsbehandling
- förbättrad förutsättning för vårdpersonalen att bedöma och behandla patienten

Regionövergripande riktlinje

I den regionövergripande riktlinjen *Läkemedelslista i Region Örebro län, riktlinjer för ansvar och hantering* beskrivs förskrivarens ansvar samt rutiner för hur läkemedelslistan ska hanteras för att den ska vara korrekt vid varje tidpunkt.

Riktlinjen bygger på Socialstyrelsens nya föreskrifter och allmänna råd om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården (HSLF-FS 2017:37) från januari 2018.

Den regionövergripande riktlinjen finns på intranätet samt på Läkemedelscentrums hemsida, regionorebrolan.se/lakemedel under *Läkemedelsrekommendationer > Styrande dokument läkemedel*.

Planering av uppföljning eller avslut av läkemedelsbehandling

Den som ordinerar ett läkemedel, eller ändrar en dosering, ska säkerställa att patientens behandling följs upp. När och hur läkemedelsbehandlingen ska följas upp eller avslutas ska dokumenteras i patientens journal. Detta är tydligt i Socialstyrelsens nya föreskrifter om ordination och hantering av läkemedel från januari 2018. De skärpta kraven på plan för uppföljning är ytterligare en åtgärd som ökar möjligheten till en god läkemedelsbehandling.

Utskrift av läkemedelslistan

En utskrift av läkemedelslistan ska erbjudas patienten vid utskrivning från sjukhus, vid besök på öppenvårdsmottagning och vid besök på vårdcentral.

En utskrift av aktuell läkemedelslista är ett viktigt stöd för att patienten ska kunna ta sina läkemedel på rätt sätt. En utskrift av aktuell läkemedelslista ska också skickas med patienten vid överföring mellan olika vårdgivare, exempelvis från slutenvård till kommunal hälso- och sjukvård. ■

”OBS! FÖR AKUT HANTERING”

Då och då uppstår akuta restsituationer av läkemedel som dosdispenserar. Det kan då med kort varsel bli aktuellt att genomföra en förändring av förskrivningen i Pascal, för att inte patienten ska bli utan läkemedel i dospåsarna.

Vår dosleverantör Apotekstjänst skickar i dessa fall ett brev adresserat till **medicinskt ansvarig läkare eller dennes ersättare**. Brevet är stämplat med röd stämpel ”OBS! För akut hantering”

Åtgärden vidtas enbart i de fall det saknas direkt utbytbara preparat och där dosleverantören inte kan genomföra ett utbyte utan att ta kontakt med förskrivaren. Får man ett sådant brev till enheten behöver det omhändertas snarast. ■



APOEX – FORTSATT LEVERANTÖR AV SJUKHUSAPOTEKSVERKSAMHETEN

Region Örebro län har tecknat nytt avtal med ApoEx om att fortsatt bedriva sjukhusapoteksverksamheten från och med 1 oktober 2020.

Värt att notera är att upphandlingen endast gäller sjukhusapoteket som riktar sig till hälso- och sjukvården. Den omfattar bland annat leverans av läkemedel, beredning av specialtillverkade läkemedel och farmaceutiska tjänster. Öppenvårdsapoteken på sjukhusen som riktar sig till allmänheten kommer även i fortsättningen att drivas av Apoteket AB.

Det avtal som Region Örebro län nu tecknat med ApoEx är mycket likt nuvarande avtal med ApoEx. Avtalet är på tre år, med möjlighet till förlängning med ytterligare ett år.

Uppdraget att genomföra kvalitetsgranskningar av läkemedelshanteringen på samtliga vårdenheter inom Hälso- och sjukvårdsförvaltningen samt Folkandvården, som idag sköts av ApoEx, ingår inte i det nya avtalet. Regionen tar över ansvaret för dessa kvalitetsgranskningar och kommer under 2020 att börja genomföra dessa i egen regi. Läkemedelscentrum kommer att ansvara för och genomföra detta uppdrag. ■

FÖRÄNDRAD RUTIN FÖR SPECIALLIVSMEDEL

Ingen subvention vid förskrivning på pappersblankett – enbart nutritionsportalen Mediq Direct ska användas.

Region Örebro län förändrar fr.o.m. 2020-01-01 tillämpningen av subventionen av speciallivsmedel till vuxna och barn utanför läkemedelsförmånen. Från detta datum kommer patienter enbart att få subventionerade varor om förskrivningen har skett i nutritionsportalen Mediq Direct. Se även information ”Förändrad rutin för speciallivsmedel” på intranätet, sök *speciallivsmedel*. ■

Måste alla tabletter sväljas hela?

Nytt kunskapsstöd ger svar på om tabletter får krossas

Alla tabletter och kapslar kan inte delas eller krossas, t ex på grund av sämre effekt eller risk för biverkningar i munhåla och svalg. För vårdpersonal är det ofta svårt att veta vilka tabletter och kapslar det gäller. Tidigare fanns broschyren "Sväljes hela", som gavs ut av Apoteket AB, men sedan 2013 har den inte uppdaterats. På fass.se finns delbarhetsinformation för många läkemedel, men upplysning om läkemedlet får krossas saknas ofta.

Skånes universitetssjukhus har utvecklat en egen databas med samlad, uppdaterad och kvalitetssäkrad information om krossning av läkemedel före administrering oralt eller i enteral sond. Databasen är tillgänglig för alla regioner och kommuner. Databasen innehåller råd om hantering eller förslag på alternativa preparat i de fall information om krossning eller administrering i sond saknas.

Innehållet i databasen är av allmän och rådgivande karaktär. Den är inte anpassad till varje enskild patient eller enskild verksamhet. **Man måste därför själv bedöma om innehållet är tillämpligt i varje aktuell situation.**

Databasen har byggts upp med hjälp av kontakter med tillverkare och andra universitetssjukhus, litteratursökningar och genom farmaceutiska tester och bedömningar.

Hur hittar jag kunskapsstödet?

Länk till databasen finns på LäkeMedelscen-trums hemsida regionorebrolan.se/instruktioner/lakemedelshantering under rubriken *Länkar* och på regionorebrolan.se/lakemedel under *Läkemedelsrekommendationer* däref-ter under rubriken *Allmän information till förskrivare*. Databasen finns även som app som laddas ner från Apple App Store eller Google Play. Sök på "Stöd vid läkemedelshantering".

Hur använder jag databasen?

I databasen klickar man på ikonen "Krossning". Databasen innehåller även fler funktioner (Spädning och Region Skånes utbyteslista), men de är specifikt riktade till vårdpersonal inom Region Skåne och ska därför inte användas av andra regioner.

Läkemedlen är uppställda i bokstavs-ordning. Man kan söka på substans eller preparatnamn. Preparatlistan är inte komplett men kommer att utökas efter hand.

För varje preparat hittar du följande information: Rekommendation för peroral administrering, Rekommendation för administrering i enteral sond samt Alternativ administrationsväg eller alternativt läkemedel. För vissa preparat finns inte fullständig information. Referenser finns som tooltip

vid respektive rekommendation.

Under varje läkemedel finns rubriken "Generella anvisningar". Dessa innehåller råd kring praktisk hantering vid krossning och administrering via enteral sond. ■



Fortbildning för sjuksköterskor

Blandbarhet, krossning och hantering av läkemedel med risk för toxisk effekt

Preliminärt program

Blandbarhet vid administrering av intravenösa läkemedel i trevägskran

Krossning av läkemedel före administrering oralt eller i enteral sond

Hantering av läkemedel med risk för bestående toxisk effekt samt visning av beredningshjälpmedel

Datum

Tisdag 31 mars 13.00–16.30
Bohmansonssalen, B-huset, USÖ

Tisdag 21 april 13.00–16.30
Föreläsningssalen, Karlskoga lasarett

Onsdag 22 april 13.00–16.30
Föreläsningssalen, Lindesbergs lasarett

Detaljerat program och information om anmälan kommer att skickas ut samt finnas med i nästa nummer av Rapport om läkemedel. Välkommen!



ÖREBRO 5–6 FEBRUARI 2020

Mellansvenskt läkemedelsforum

Gemensamma utbildningsdagar för läkare i Uppsala–Örebroregionen, ej företagssponsrade. Anmäl dig på regionorebrolan.se/lakemedelsforum.

Programmets huvudrubriker är:

- **Infektion**
 - Pencillinallergi eller inte – det är frågan
 - Antibiotikaresistensen ökar – hur gör vi i praktiken?
 - Paneldiskussion
- **Psykiatri**
 - Sömnstörningar hos barn och unga – behandling i primärvård
 - Nedstämdhet hos äldre
- **Psoriasis – frontlinjebehandling**
- **Lewy body sjukdom – diagnos och behandling**
- **Läkemedel som "risk"**
 - Läkemedel och rytmrubbningar (QT-tiden)
 - D-interaktioner
- **Hjärta/kärl**
 - Nya europeiska riktlinjer för hypertoni och vad gör vi när trycket inte når målvärdet?
- **Hypotyreo**

Läkemedelskommittén bjuder länets AT-läkare på anmälningsavgiften. AT-läkare anmäler sig därför via mejl till Ann-Britt Lundbäck på adressen ann-britt.lundback@regionorebrolan.se eller via telefon på **019-602 3512**.

ANMÄL DIG
SENAST 20 DEC
PÅ NÄTET

Rekommendation patientfinansierad dosdispensering

Läkemedelskommittén avråder förskrivare från att registrera samtycke för personer som önskar egenfinansierad dosdispensering.

Apoteket AB erbjuder en tjänst som innebär att privatpersoner kan få sina läkemedel dosförpackade och då själva betala för den tjänsten.

Läkare kan idag utifrån en patients medicinska behov bedöma att dosförpackade läkemedel är lämpligt för att få en optimal läkemedelshandling. Patienten betalar då kostnaden för läkemedlen, men inget för dosförpackningstjänsten. För dessa patienter har Regionen upphandlat tjänsten och tecknat avtal med en dosleverantör.

I dagsläget finns många svårigheter som inte är tillräckligt utredda kring den privatfinansierade dosförpackningstjänsten. Sjukvården saknar bl a rutiner för att hantera personer med olika dosleverantörer och ansvarsförhållandena är inte klarlagda. Läkemedelskostnaden kan riskera att bli högre än vid förskrivning på sedvanliga recept.

Maria Palmetun Ekbäck

Ordförande Läkemedelskommittén Region Örebro län

Alla Läkemedelskommittéer i Sverige står bakom denna rekommendation.

Innehåll

SIDA 38–39

Malignt neuroleptikasymptom
– sällsynt, undvikbart och allvarligt

SIDA 40

Vett och etikett i läkemedelslistan
"OBS! För akut hantering"
ApoEx – fortsatt leverantör av sjukhusapoteksverksamheten
Förändrad rutin för speciallivsmedel

SIDA 41

Måste alla tabletter sväljas hela? Nytt kunskapsstöd ger svar på om tabletter får krossas
Fortbildning för sjuksköterskor

SIDA 42

Mellansvenskt läkemedelsforum
Rekommendation patientfinansierad dosdispensering

Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Informationsläkare Michael Holmér
Informationsläkare Jens Lindqvist
Apotekare Birgitta Lernhage

Redaktör: Apotekare Birgitta Lernhage,
birgitta.lernhage@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019-602 23 10

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län