

Krampeanfald udløst af benzodiazepinreceptorantagonist

Reservelæge Lars Møller Pedersen, reservelæge Morten Petersen & ledende overlæge Inger Sønndergaard

KASUISTIK

Gentofte Hospital,
Anæstesiologisk
Afdeling, Rigshospitalet,
Klinisk Farmakologisk
Afdeling, og Herlev
Hospital, Akutmodtagel-
sen

Flumazenil er en benzodiazepinantagonist til intravenøs brug. Stoffet anvendes til behandling af erkendt eller mistænkt benzodiazepin-overdosering, herunder ikke sjældent som førstevalgsterapi på landets skadestuer ved forgiftningstilfælde. Vi præsenterer en case til illustration af de problemstillinger, der kan være forbundet med brug af stoffet.

SYGEHISTORIE

Patienten var en 75-årig kvinde, kendt med mangeårig depression og recidiverende lungeembolier. Hun blev indbragt på skadestuen efter at være fundet bevidsthedsløst i hjemmet. Patienten havde ca. 19 timer forinden indtaget diverse medikamenter i suicidalt øjemed. Arten af disse var usikker, men man mistænkte benzodiazepiner, warfarin, flupentixol, tramadol og et antidepressivum, muligvis tricyklisk (TCA), alle præparater som patienten enten var eller havde været i behandling med.

Ved ankomst i skadestuen var patienten somnolent og svarede ikke relevant på tiltale. Blodtrykket var 118/73 mm Hg, pulsen 65 og ilt-saturationen 99% (med ilttilskud). Blodsukker blev målt til 5,5 mM, og respirationen talt til seks gange i minuttet. Elektrokardiogram viste sinusrytme uden ledningsforstyrrelser eller abnormiteter iøvrigt.

Der blev den første time givet 0,4 + 0,3 + 0,3 mg flumazenil og 0,4 + 0,4 mg naloxon, på hvilket patienten initialt vågnede op, og respirationsfrekvensen steg til 18. Cirka 10 minutter efter sidste flumazenil-indgift blev patienten konfabulerende og hallucineret med udvikling af chorioforme bevægelser af arme og ben afløst af universelle kramper, der blev tolket som status epilepticus og forsøgt behandlet med refrakte doser stesolid uden effekt. Man indlagde patienten på intensivafdelingen, hvor patienten umiddelbart blev intuberet og sederet med infusion af propofol og remifentanyl, hvilket brød krampeanfaldet. På mistanke om paracetamol-indtag havde man i skadestuen startet infusion af N-acetylcystein. Serumparacetamol udkom dog negativ, ligesom serumsalicylat. Patienten udviklede i løbet af natten kortvarigt metabolisk acidose (pH 7,3; baseoverskud -4,4). International normaliseret ratio steg fra 2,1 til 4,0 på under to timer, hvilket blev tolket som warfarinudløst. Biokemien var iøvrigt vidtgående upåfaldende, fraset let forhøjede parenkymatøse leverprøver. Undersøgelse for TCA udkom negativ.

De vitale parametre holdt sig konstante, og patienten kunne ekstubereres efter halvandet døgn i respirator. Såvel blodgasser som levertal var nær normaliserede på udskrivningstidspunktet fra intensivafdelingen.

Flere gange i forløbet rådførte man sig med Giftinformationen på Bispebjerg Hospital.

DISKUSSION

Det er kendt, at flumazenil kan udløse kramper ved forgiftning med prokonvulsiva – vigtigst TCA. Særligt risikofyldt er det, hvis patienten i forvejen er i fast benzodiazepinbehandling, og/eller samtidig har indtaget benzodiazepin, idet den beskyttende effekt heraf ophæves [1, 4]. Kramperne har undertiden været med dødelig udgang [2]. Flumazenil kan desuden udløse maligne arytmier bl.a. ved forgiftning med TCA [3]. Ved forgiftning med centralstimulerende substanser som ecstasy og kokain må stoffet ligeledes anses for kontraindiceret, da hjørnестenen i denne form for forgiftningsbehandling er stesolid. Man kan stille spørgsmålstegn ved, om flumazenil overhovedet har en berettigelse ud over i nogle ganske enkelte

FLUMAZENIL



tilfælde af erkendt monoforgiftning med benzodiazepin med ledsagende respirationsinsufficiens som i tilfældet iatrogen overdosering eller børn [1].

Vi finder det overvejende sandsynligt, at flumazenil i det aktuelle tilfælde udløste det generaliserede krampeanfald hos patienten. Såvel flupentixol som tramadol er prokonvulsive i forgiftningsdoser, og patienten var i fast benzodiazepinbehandling. TCA-mis-tanken kunne først afkræftes ved svar på blodprøverne.

Tilfældet er efter vores opfattelse ikke unikt i den forstand, at man på landets skadestuer i vid udstrækning praktiserer forgiftningsbehandlingen som beskrevet i casen ud fra et rationelt begrundet ønske om at optimere beskyttelse af luftveje og/eller respiration. Man bør dog være opmærksom på de begrænsede indikationer, der er for brugen af flumazenil, og på de potentielt letale følger, administration kan medføre, idet der ofte er tale om blandingsforgiftning af ukendt art. I så fald anbefaler vi desuden, at man hurtigt i forløbet rådfører sig med Anæstesiologisk Afdeling med henblik på eventuel intensiv indlæggelse.

KORRESPONDANCE: Lars Møller Pedersen, Slotsvænget 8, DK-2800 Kgs. Lyngby.
E-mail: larsmoellerp@gmail.com

ANTAGET: 22. februar 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen angivet

LITTERATUR

1. Seger DL. Flumazenil – treatment and toxin. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:209-16.
2. Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther* 1992;14:292-305.
3. Marchant B, Wray R, Leach A et al. Flumazenil causing convulsions and ventricular tachycardia. *BMJ* 1989;299:860.
4. Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a "coma cocktail". *JAMA* 1995;274:562-9.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 18. maj 2009 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (A-02-BC-01) Pantoprazol »ratiopharm« enterotabletter*, ratiopharm A/S
(A-02-BC-01) Pantoteva enterotabletter*, Teva Danmark A/S
(A-02-BC-01) Pantoprazol »Actavis« enterotabletter*, Actavis A/S
(A-02-BC-01) Pantoprazol »Stada« enterotabletter*, PharmaCoDane ApS
(A-02-BC-01) Pantoprazol »Sandoz« enterotabletter*, Sandoz A/S
(A-02-BC-01) Pantoprazol »Mylan« enterotabletter*, Mylan ApS
(L-04-AX-03) Methotrexat »Sandoz« tabletter*, Sandoz A/S
(N-06-AB-05) Paroxetin »2care4« tabletter*, 2care4 ApS
(N-03-AF-02) Apydan tabletter*, EuroPharmaDK ApS
(A-07-EC-02) Asacol enterotabletter*, 2care4 ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

- (C-10-AA-05) Tahor tabletter*, EuroPharmaDK ApS

gruppe klausuleret til personer, der lider af følgende sygdom: Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettiget statin har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler. En betingelse for at opnå tilskud er derfor, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 18. maj 2009.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet