

## Meningit – mycket sällsynt biverkan vid behandling med lamotrigin



### Kan lamotrigin ge läkemedelsutlöst meningit?

En ung vuxen patient med bipolär sjukdom fick behandling med lamotrigin, men behandlingen avbröts då patienten fick influensaliknande symtom. När man åter provade lamotrigin i dosen 25 mg insjuknade patienten redan tjugo minuter efter första dosen akut i klinisk meningitbild med bland annat kraftigt huvudvärk, feber och frossa. Patienten var uttalat allmänpåverkad och uppvisade periorbitalt ödem och rödflammig hudkostym. Laboratoriestatus visade ingen stegring av C-reaktivt protein (CRP) och lätt sänkt leukocytantal. Lumbalpunktion visade klar, färglös likvor med lätt albuminläckage.

**SVAR:** ANNA LUNDBERG, ST-läkare/  
PÅR HALLBERG, klinisk farmakolog, överläkare, ULIC (Uppsala), oktober 2009  
Drugline nr: 23983



Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberunda, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <http://www.lic.nu>.

Överkänslighetssyndrom är en sällsynt, potentiellt livshotande läkemedelsbiverkan som är väl beskriven för aromatiska antikonvulsiva läkemedel såsom fenytin, karbamazepin, primidon och fenobarbital och uppkommer vanligen 2–6 veckor efter påbörjad behandling [1].

Överkänslighetssyndrom orsakat av icke-aromatiska antiepileptika som lamotrigin och valproat är mycket sällsynt. För lamotrigin och karbamazepin finns ett fåtal fallrapporter där överkänslighetssyndromet presenterar sig i form av en aseptic meningit (drug induced aseptic meningitis; DIAM) [1-5]. Symtom som feber, svaghet, influensaliknande symtom, slöhet, lymfadenopati, ansiktsodem och i sällsynta fall leverdysfunktion har rapporterats för lamotrigin [6, 7]. Blodabnormiteter som leukopeni, neutropeni, trombocytopeni har också rapporterats, ibland med utslag.

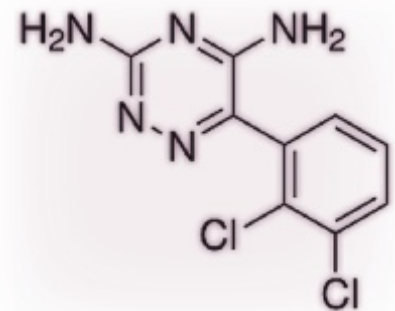
Syndromet uppvisar mycket varierande klinisk svårighetsgrad och kan i sällsynta fall leda till disseminerad intravasal koagulation och multiorgan-svikt. Tidiga tecken på överkänslighet (till exempel feber, lymfadenopati) kan uppträda utan tecken på samtidiga hudreaktioner.

Ett flertal olika grupper av läkemedel, exempelvis NSAID, antibiotika, vacciner, intratekala läkemedel, intravenösa immunglobuliner och monoklonala anti-CD3-antikroppar, kan i sällsynta fall inducera DIAM [8-10]. Något samband mellan dos och utveckling av DIAM verkar inte föreligga, och de utlösande doserna har varit inom terapeutiskt intervall.

Symtomen är vanligtvis feber, huvudvärk, meningism och påverkat mentalt status, men även utslag, myalgi, artralgi, ansiktsodem, konjunktivit, förstoring av lymfkörtlar och avvikande leverprov kan förekomma.

Den typiska bilden i cerebrospinalvätskan (CSF) är en cellstegring av företrädesvis neutrofila granulocyter, en måttlig proteinstegring och normal glukoskoncentration. Inflammatoriska parametrar som CRP är vanligen förhöjda, men i typiska fall förblir de lägre än vad som vanligen ses vid bakteriella meningiter [2].

DIAM är en uteslutningsdiagnos. Var-



Lamotrigins molekylstruktur.

ken klinik eller initiala fynd i cerebrospinalvätskan kan särskilja tillståndet från en infektiös meningit, varför behandling med tredje generationens cefalosporiner, som i sig sällan ger upphov till DIAM, rekommenderas tills odlings svar föreligger [8, 10]. Även om kortikosteroider har använts hos ett flertal patienter har deras effektivitet vid DIAM inte visats, och de kan därför inte rekommenderas rutinmässigt.

Ett allvarigare sjukdomstillstånd med koma och hypotension förekommer i upp till 10 procent av fallen [3]. Behandlingen består i utsättning av det misstänkta läkemedlet och symptomatisk behandling. Återhämtning sker som regel under en tidsperiod på 2–3 dagar efter utsättning. Prognosen är god, och patienterna återhämtar sig som regel utan sequelae (2, 8-10).

Den exakta mekanismen bakom aseptic meningit är oklar, men de två huvudsakligt föreslagna mekanismerna är en direkt retning av meningerna vid intratekal administration av ett läkemedel och en överkänslighetsreaktion. Att svårighetsgraden ökar vid förnyad exponering tyder på en överkänslighetsreaktion [3]. Predisponerande faktorer är bindvävssjukdomar (inklusive systemisk lupus erythematosus, SLE), även om majoriteten av fallen inträffar hos tidigare friska patienter [4, 8-10].

En PubMed-sökning på lamotrigin och meningit resulterade i sex fallrapporter där lamotrigin misstänkts ha orsakat eller bidragit till en aseptic meningit med symtom såsom feber, huvudvärk, slöhet, desorientering, myalgi, fotofobi, nackstelhet, illamående, kräkningar, takykardi, hypotension, utslag, kon-

junktivitet samt faciealt och periorbitalt ödem [1-5]. I en av fallrapporterna refereras till en sjunde koreansk fallrapport som inte kunnat återfinnas [2].

Doserna har varit från 25 mg varannan dag till 50 mg dagligen, och första gångsinsjukandet har skett från 3 dagar till 3 veckor efter att behandlingen påbörjats. Fyra av patienterna har fått lamotrigin återinsatt vid ett senare tillfälle, varpå de återinsjuknat inom 30-60 minuter i en ännu kraftigare sjukdomsbild [1-3, 5].

I fyra av fallen rapporteras om lätt till kraftig stegring av någon av leverpara-

metrarna ASAT, ALAT, GGT respektive ALP. I ett av fallen utvecklade patienten en lätt leukopeni och trombocytopeni [5]. Mikroskopisk undersökning av cerebrospinalvätska, odling och PCR har varit negativa. Levetiracetam har hittills inte kopplats till överkänslighetsyndrom och prövades med framgång på epilepsiindikation i ett av fallen av aseptisk meningit av lamotrigin [1]. En sökning i den svenska biverkningsdatabasen Swedis <<http://sweweb.mpa.se/swedisii/>> gav inga resultat för meningit och lamotrigin [11].

**Sammanfattningsvis** förekommer överkänslighetssyndrom som en mycket sällsynt biverkan av lamotrigin. I mycket sällsynta fall kan överkänslighetsyndromet presentera sig i form av meningism. I litteraturen har sex fallrapporter där lamotrigin misstänks ha orsakat eller bidragit till en aseptisk meningit återfunnits. I fyra av fallen har behandlingen återinsatts vid ett senare tillfälle, varpå symtom omgäende (inom 30-60 minuter) återkommit med ökad intensitet.

#### REFERENSER

1. Maniyar F, Rooney C, Lily O, Bazaz R. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome presenting as aseptic meningitis. *J Neurol*. 2009;256:1190-1.
2. Green MA, Abraham MN, Horn AJ, Yates TE, Egbert M, Sharma A. Lamotrigine-induced aseptic meningitis: a case report. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24:159-61.
3. Kilfoyle DH, Anderson NE, Wallis WE, Nicholls DW. Recurrent severe aseptic meningitis after exposure to lamotrigine in a patient with systemic lupus erythematosus. *Epilepsia*. 2005;46:327-8.
4. Nessler N, Polard E, Arvieux C, Coquerel N, Michelet C, Tattevin P. Aseptic meningitis associated with lamotrigine: report of two cases. *Eur J Neurol*. 2007;14:e3-4.
5. Boot B. Recurrent lamotrigine-induced aseptic meningitis. *Epilepsia*. 2009;50:968-9.
6. Lamictal (lamotrigin). GlaxoSmithKline. Produktresumé (SPC), Fass.se [citerat 2009-10-16]. Hämtat från: <http://www.fass.se>
7. Lamotrigine. Martindale: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 2006. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado [citerat 2009-10-16].
8. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1185-94.
9. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf*. 2000;22:215-26.
10. Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. *J Clin Neurosci*. 2005;12:562-4.