

Olanzapine Bağlı Süper Refrakter Status Epileptikus Tedavisinde Vagal Sinir Stimülasyonu: Olgu Sunumu



Dr. Demet İLHAN ALGIN

Vagal Nerve Stimulation in the Treatment of Olanzapine Related Super Refractory Status Epilepticus: A Case Report

Demet İLHAN ALGIN,¹ Hasan ÇAĞLAR,¹ Özlem AYKAÇ,¹
Murat VURAL,² Oğuz Osman ERDİNÇ¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Eskişehir

Özet

Olanzapin literatürde prokonvülzan risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen olanzapin ilişkili nöbetler nadirdir. Refrakter ve süper refrakter status epileptikus antiepileptik ilaçlarla kontrol edilemeyen status epileptikus talosudur ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Antiepileptik ilaçların ve anestezi ilaçlarının uzun süre kullanımının yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, vagal sinir stimülasyonu gibi yan etkileri az tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Biz tedavisine olanzapin eklenmesi sonrası tonik klonik nöbetlerle gelen, vagal sinir stimülasyonu ile tedavi edilen, süper refrakter status epileptikus olgumuzu sunduk.

Anahtar sözcükler: Olanzapin; süper refrakter status epileptikus; vagal sinir stimülasyonu.

Summary

Olanzapine-related seizures have rarely been reported despite associated proconvulsant risk factors described in the literature. Refractory and super refractory status epilepticus is continuous seizure activity not controlled by antiepileptic drugs and related poor outcomes. Because of high mortality with polypharmacy and continuous anesthetic use, there has been a considerable interest in using nonmedicinal devices like vagal nerve stimulation in aborting a seizure. In this case study, we presented a patient who developed generalized tonic-clonic seizures when olanzapine was added for psychomotor agitation and aggressiveness and super refractory status epilepticus treated using vagal nerve stimulation.

Key words: Olanzapin; super refraktor status epileptikus; vagal sinir stimülasyonu.

Giriş

Refrakter status epileptikus (RSE) birinci ve ikinci basamak antiepileptik ilaçlar ile nöbetlerin kontrol altına alınamamasıdır. Süper RSE (SRSE) ise 24 saat veya daha fazla süre ile anestezi tedavisi altında nöbetlerin devam etmesidir.^[1,2]

RSE ve SRSE yüksek oranda olgu ölümleri ile ilişkilidir. Finlandiya'da yoğun bakım ünitesinde geçmişe dönük yapılan bir çalışmada RSE ve SRSE için yıllık ölüm oranları sırasıyla %22 ve %36 olarak bulunmuştur.^[3]

Süper refrakter statusun etiyolojisi status epileptikus ve RSE etiyolojisinden farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı çalışmalar ensefalitin sıklıkla SRSE'nin nedeni olduğunu göstermektedir.^[4-6]

RSE ve SRSE'de birinci basamak tedavi ile birlikte benzodiazepinlerin başarısızlığını takiben uygulanacak tedavi ile ilgili kesin bir kanıt yoktur. Kombine antiepileptik ilaçlar, magnezyum, ketojenik diyet, vagus siniri stimülasyonu (VNS), elektrokonvülsif tedavi, transkraniyal manyetik stimülasyon, acil nöroşirürjikal müdahale, kortikosteroidler

Geliş (Submitted): 28.11.2019

Kabul (Accepted): 24.02.2020

İletişim (Correspondence): Dr. Demet İLHAN ALGIN

e-posta (e-mail): oerdinc@yahoo.com

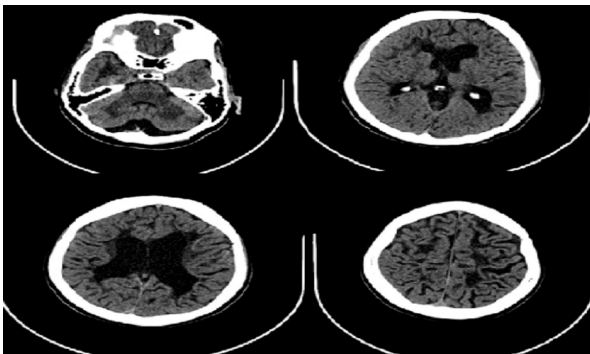


ve immünglobulin tedavileri içeren birçok tedavi yaklaşımı tanımlanmıştır.^[7]

Olanzapin kullanımına bağlı nöbetler literatürde nadirdir. Olanzapin ile miyoklonik status, tonik-klonik nöbetler ve fatal status epileptikus olguları bildirilmiştir.^[8-11] Bu yazıda, 23 yaşında, özgeçmişinde hafif mental retardasyon dışında özellik bulunmayan ve beş gün önce olanzapin tedavisi başlanması sonrası status epileptikus ile acil servise başvuran SRSE tedavisinde VNS uygulanan olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında kadın hasta, nöbet geçirme şikâyeti ile acil servise başvurdu. Nöbeti gözlerde kayma, sol tarafta daha belirgin bilateral tonik-klonik kasılmalar şeklindeydi. Acil serviste değerlendirilen hasta status epileptikus olarak değerlendirilip intravenöz levetirasetam infüzyon ve idame tedavisi başlanarak nöroloji servisine yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde hafif mental retardasyon dışında herhangi bir özellik yoktu. Öyküsünde beş gün önce ajitasyon ve sinirlilik hali nedeniyle psikiyatri tarafından olanzapin 10 mg/gün başlandığı öğrenildi. Vital bulguları stabil olan hastanın genel durumu kötü, bilinç kapalı, nonkoopere ve dezoryante olarak değerlendirildi. Rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri normal olarak saptandı. Takibinde levetirasetam dozu arttırılan ve intravenöz valproik asit başlanıp idame tedavisine geçilen hastanın, fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbetlerinin devam etmesi üzerine midazolam infüzyonu başlandı. Etiyolojisine yönelik lomber ponksiyon yapıldı; otoimmün ve infeksiyöz markırları çalışıldı; normal olarak değerlendirildi. Serebral bilgisayarlı tomografisinde retroserebellar alanda ekstraaksiyel beyin omurilik sıvısı mesafesinde artış ve bilateral serebral derin ak madde dansitesi azalmış olarak saptandı (Şekil 1). Rutin elektro-



Şekil 1. Serebral BT: Retroserebellar alanda ekstraaksiyel BOS mesafesinde artış ve bilateral serebral derin ak madde dansitesinde azalma.

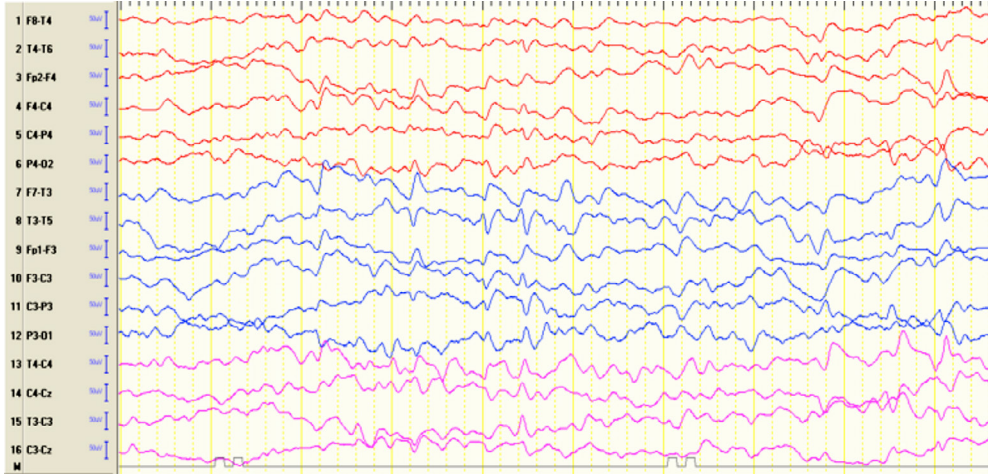
sefalografisi (EEG) generalize organizasyon bozukluğu ve solda belirgin generalize olan fokal epileptiform bozukluk ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2). Otoimmün bir süreç olabileceği düşünülerek pulse steroid ve 0.4/kg/gün beş gün intravenöz immünglobulin tedavisi başlandı. Dirençli nöbetlerin devam etmesi üzerine tiyopental sodyum infüzyonuna geçildi. SRSE olarak değerlendirilen hastaya beyin cerrahi konsültasyonu istendi ve VNS uygulandı. VNS pulse 500 mikrosaniye, akım frekansı 30 Hz olarak ayarlandı, akım şiddeti 0.25 mA olarak başlatılıp, 2.5 mA'e kadar arttırıldı. VNS tedavisi ile nöbetleri kontrol altına alındı ve EEG'si belirgin düzleme gösterdi (Şekil 3). Hasta yatışının dördüncü ayında levetirasetam 3000 mg/gün, valproat 1000 mg/gün, lakozamid 300 mg/gün anti epileptik tedavi, trakeostomi, ev tipi mekanik ventilatörle ve perkütan enteral gastrostomi ile beslenir şekilde, Modifiye Rankin Skoru 5 olarak taburcu edildi.

Tartışma

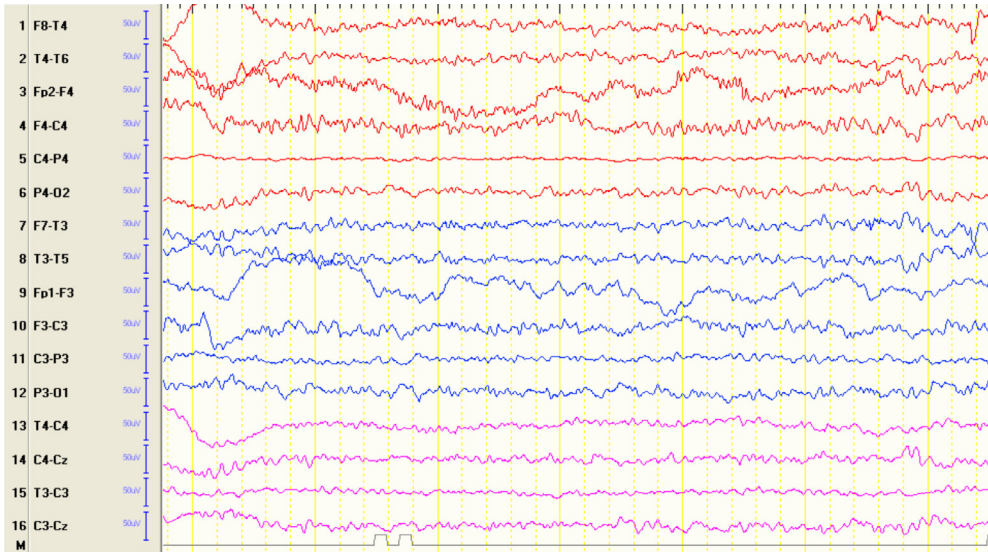
Olanzapin kimyasal olarak klozapine benzeyen bir atipik antipsikotiktir. Tipik antipsikotiklere göre daha az yan etki profili nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Olanzapinin diğer antipsikotik ilaçlar gibi EEG değişiklikleri ve nadir de olsa epileptik nöbetler yapabildiği bilinmektedir. Literatürde olanzapinin neden olduğu fokal ya da generalize tonik-klonik nöbetleri olan, miyoklonik ve fatal status olguları bildirilmiştir.^[9,10] Bir çalışmada olanzapin kullanımına bağlı nöbet insidansı %0.88 olarak bulunmuştur.^[12]

SRSE ise 24 saat veya daha fazla süreyle anestezik tedavi altında nöbetlerin devam etmesidir.^[1,2] New-onset RSE ise terim olarak genellikle daha önce sağlıklı, epilepsi öyküsü ya da nörolojik şikâyeti olmayan hastalarda gelişen ve ilk 48 saat içindeki araştırmalarda (inme, yer kaplayan lezyon, ilaç aşırı dozu, herpes ensefaliti gibi tanılarının dışlanması gibi) nedenin saptanamadığı RSE durumu olarak tanımlanır. Etiyolojide en sık otoimmün ensefalit ile ilişkilidir. Tedavisinde genellikle plazmaferez, intravenöz immünglobulin ve steroid kullanılır ve %39 oranında ciddi nörolojik hasar ve %12 oranında mortalite ile sonuçlanır.^[13] Olgumuzda gelişen SRSE durumunun olanzapin kullanımı sonrası gelişmesine rağmen otoimmün süreçleri de düşünerek steroid ve intravenöz immünglobulin tedavileri de verildi.

Vagal sinir stimülasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöbet sıklığını ve şiddetini azalttığı bilinmektedir. 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde has-



Şekil 2. Yatışının 5. gününde yapılan EEG'de Zemin aktivitesi yetersiz ve solda belirgin generalize olan keskin dalga aktivitesi gözlemlendi.



Şekil 3. VNS sonrası EEG zemin aktivitesi 10-11 Hz alfa ve zaman zaman teta aktivitesi ile karışık olup, sol fronto-temporal bölgede seyrek olarak teta frekansında yavaş dalga aktivitesi gözlemlendi.

aların yaklaşık %50'sinde nöbet sıklığında >%50 azalma, %24'ünde <%50 azalma, %2-5 nöbetsizlik bildirilmiştir. Takip süresi uzadıkça nöbet sıklığında azalma olan hastaların oranları da artmaktadır.^[14] 2019 yılında yayınlanan bir derlemede 26 makale incelenmiş, RSE/SRSE ile takip edilen akut dönemde VNS tedavisi uygulanan 38 hastanın özellikleri değerlendirilmiştir.^[15] Bu makalenin verilerinde VNS sonrası RSE ve SRSE'nin sonlanma oranı %74 olup, bu iyi sonuçlar; nöbet sıklığında >%50'den fazla azalma, ölüm olmaması, tekrardan nöbet olmaması ya da status epileptikus gelişmemesi şeklinde tanımlanmıştır. Refrakter ve süper RSE gibi ölüm, ciddi nörolojik hasar gibi sonuçları olan, antiepileptik

ilaçlarla kontrol edilemeyen nöbetlerin var olduğu durumlar için ek tedavilere ihtiyaç vardır.^[16-18]

Vagal sinir stimülasyonu uygulamasının nadir olarak görülen ses kısıklığı, dispne, göğüs ağrısı, öksürük, yutma güçlüğü, operasyon yerinde ağrı ve infeksiyon, ritim bozuklukları, bradikardi gibi hemen hepsi geri dönüşümlü olan yan etkileri vardır. VNS refrakter ve SRSE tedavisinde alternatif ve etkili bir tedavi seçeneği olabilir.^[19,20] Akut VNS tedavisinin RSE ve SRSE'deki rolünü araştırmak için akut implantasyonun zamanlamasını ve farmakolojik ajanlarla potansiyel etkilerini inceleyen ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta Onayı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.İ.A., H.Ç.; Hasta Takibi: D.İ.A., H.Ç., Ö.A., M.V., O.O.E.; Veri toplama: D.İ.A., H.Ç., Ö.A., M.V., O.O.E.; Literatür Tarama: D.İ.A., H.Ç.; Yorumlama: D.İ.A., H.Ç., Ö.A., M.V., O.O.E.; Yazan: D.İ.A., H.Ç.

Kaynaklar

1. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 2011;10(10):922–30. [CrossRef]
2. Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *J Clin Med* 2016;5(5):54. [CrossRef]
3. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Bäcklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015;49:131–4.
4. Tian L, Li Y, Xue X, Wu M, Liu F, Hao X, et al. Super-refractory status epilepticus in West China. *Acta Neurol Scand* 2015;132(1):1–6.
5. Jayalakshmi S, Ruikar D, Vooturi S, Alladi S, Sahu S, Kaul S, et al. Determinants and predictors of outcome in super refractory status epilepticus—a developing country perspective. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1609–17. [CrossRef]
6. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A “malignant” variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005;62(9):1428–31. [CrossRef]
7. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48–61. [CrossRef]
8. Anzellotti F, Capasso M, Frazzini V, Onofri M. Olanzapine-related repetitive focal seizures with lingual dystonia. *Epileptic Disord* 2016;18(1):83–6. [CrossRef]
9. Camacho A, García-Navarro M, Martínez B, Villarejo A, Pomares E. Olanzapine-induced myoclonic status. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(3):145–7. [CrossRef]
10. Uvais NA, Sreeraj VS. Seizure associated with olanzapine. *J Family Med Prim Care* 2018;7(5):1090–2.
11. Wyderski RJ, Starrett WG, Abou-Saif A. Fatal status epilepticus associated with olanzapine therapy. *Ann Pharmacother* 1999;33(7-8):787–9. [CrossRef]
12. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62(4):345–54. [CrossRef]
13. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85(18):1604–13. [CrossRef]
14. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011;115(6):1248–55. [CrossRef]
15. Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, Vonck K, Trinka E. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - A systematic review. *Brain Stimul* 2019;12(5):1101–10.
16. De Herdt V, Waterschoot L, Vonck K, Dermaut B, Verhelst H, Van Coster R, et al. Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(3):286–9.
17. Grioni D, Landi A, Fiori L, Sganzerla EP. Does emergent implantation of a vagal nerve stimulator stop refractory status epilepticus in children? *Seizure* 2018;61:94–7. [CrossRef]
18. Yamazoe T, Okanishi T, Yamamoto A, Yamada T, Nishimura M, Fujimoto A, et al. New-onset refractory status epilepticus treated with vagus nerve stimulation: A case report. *Seizure* 2017;47:1–4. [CrossRef]
19. Alsaadi T, Shakra M, Turkawi L, Hamid J. VNS terminating refractory nonconvulsive SE secondary to anti-NMDA encephalitis: a case report. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;3:39–42. [CrossRef]
20. Yazdi JS, Schumaker JA. Treatment of Refractory Status Epilepticus with Vagus Nerve Stimulator in an Elderly Patient. *World Neurosurg* 2016;95:620.e1–620.e7. [CrossRef]