

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 Universitets-sjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Klozapin-inducerad lungembolism

Vad finns beskrivet om klozapininducerad lungembolism? Finns det neuroleptika med en lägre risk?

Frågan gäller en schizofren kvinna i 50-årsåldern som behandlats med klozapin sedan tio år tillbaka. Hon är före detta rökare, har en tabletbehandlad diabetes och hypotyreos, är överviktig samt har rörelsehinder. För 20 år sedan opererades och strålbehandlades hon för en carcinoid. Under en förkylning fick hon tilltagande dyspné. CRP (C-reaktivt protein) var kraftigt stegrad. Patienten lades in, fick antibiotika parenteralt och CRP sjönk. DT-torax visade multipla lungembolier. Behandling med dalteparin (Fragmin) inleddes och warfarin (Waran) ska sättas in. Patienten ska dessutom genomgå en koagulationsutredning.

Åsa Jansson/Ylva Böttiger,
DRIC (Huddinge), september 2004,
Drugline nr 21350

Klozapininducerad lungembolism finns beskrivet i både studier och fallrapporter [1, 2]. En studie, baserad på det svenska biverkningsregistret, fann 12 fall av venös tromboembolism (VTE) i samband med klozapinbehandling. Två tredjedelar av fallen inträffade under behandlingens första tre månader. Baserat på försäljningsstatistik bedömdes risken för VTE att vara cirka 1/2 000–6 000 klozapinbehandlade [3]. I en liknande rapport, baserad på spontanrapportering i USA, fann man 99 rapporter av VTE under perioden 1990 till 1999. Trettionio av dessa hade verifierats genom obduktion eller diagnostiska tekniker, såsom flebografi. Mediandurationen av klozapinexponering till VTE-diagnos var tre månader (från två dagar till sex månader) [4].

Även ett flertal fallrapporter finns publicerade. Tiden från insättande till upptäckt av emboli varierar i dessa från tre dagar till fyra år. I ett flertal fall kunde dock en sambandsbedömning inte göras, då patienterna hade andra orsaker som

kan ha bidragit (övervikt, rörelsehinder eller tidigare emboli) (2, 5-11). I det svenska biverkningsregistret finns idag sju fall av lungemboli och sex VTE (dvs 13 fall) bedömda som möjliga biverkningar till klozapin [12].

Studier har visat en högre incidens av VTE för klassiska högdosneuroleptika än lågdosneuroleptika [13, 14]. I en stor fall-kontrollstudie med nästan 30 000 patienter, som behandlades med klassiska eller atypiska neuroleptika, identifierades 42 fall av VTE som matchades med 172 kontroller. Behandling med klassiska neuroleptika var förenat med en ökad risk för VTE jämfört med ingen neuroleptikaanvändning (OR=7,1). Högdosneuroleptika (t ex klorpromazin) var förenat med en högre risk (OR=24,1) än lågdosneuroleptika (till exempel haloperidol) (OR=3,3). Konfidensintervallen är dock väldigt stora. Risken tycks vara större under de första månaderna av behandling. För de atypiska preparaten klozapin, risperidon, olanzapin och quetiapin hittades inga fall av VTE. Antalet pa-

tienter som behandlades med dessa preparat var dock få (n=754) i jämförelse med dem som fick klassiska neuroleptika [13]. I en liknande, men mycket mindre studie med klassiska neuroleptika fick man ett liknande resultat [14].

För övriga atypiska neuroleptika finns begränsad information om samband med VTE. Ett par fallrapporter av VTE i samband med olanzapinbehandling finns publicerade. I flertalet fall fanns dock bakomliggande faktorer, som kan ha bidragit [15, 16]. Två fall av lungemboli finns publicerade under behandling med risperidon [17]. För olanzapin finns i det svenska biverkningsregistret en rapport om möjlig, inducerad lungemboli samt en om VTE. Ziprasidon är belastad med en VTE. För quetiapin och risperidon finns idag inga sådana rapporter. Quetiapin blev dock registrerat i Sverige 2003, och endast nio biverkningsrapporter har inkommit totalt [12].

Mekanismen bakom neuroleptikautlöst VTE är oklar.
forts på nästa sida



Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på korrespondensplats! Bidrag ställs till jan.lind@lakartidningen.se



forts ... Klozapin

Det har spekulerats i att neuroleptika ökar trombocyttaggregationen, vilket skulle kunna påverka risken för VTE [2]. Antikardiolipin-antikroppar är associerade med en ökad risk för trombos, och man har sett ökade nivåer av dessa hos patienter som behandlas med klassiska neuroleptika (t ex klorpromazin) och klozapin. Man har dock sett att nivåer av antikardiolipin-antikroppar är förhöjda även hos patienter med psykos som inte fått behandling. Då både högdosneuroleptika och klozapin, vilka har kraftigt sederande effekt, tycks utgöra en större risk, diskuteras det om inte den minskade rörligheten i samband med sederande utgör en riskfaktor.

Man har även diskuterat om den bakomliggande sjukdomen skulle kunna vara predisponerande i sig [2, 14].

Ett flertal studier och fallrapporter tyder på att klozapin kan inducera lungemboli eller venös tromboembolism i enstaka fall. I de flesta fall har embolin upptäckts under behandlingens första tre månader. Beträffande hela gruppen av neuroleptika tycks klassiska högdosneuroleptika vara belastade i högre grad än övriga neuroleptika. Sambandet mellan klozapinbehandling och lungemboli i det aktuella fallet bedömdes av den regionala biverkningsenheten vara möjligt. Patientens övriga riskfaktorer väger dock troligtvis tyngre än klozapinbehandlingen, särskilt med tanke på att läkemedlet tidigare tolererats väl under en tioårsperiod.

Referenser

1. Drugline nr 17343 (år 2000).
2. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic induced venous thromboembolism. *CNS Drugs* 2002;16(11):765-76.
3. Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet* 2000; 355:1155-6.
4. Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet* 2000;356:252-3.
5. Farah RE, Makhoul NM, Farah RE, Shai MD. Fatal venous thromboembolism associated with antipsychotic therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1435-8.
6. Yang TY, Chung KJ, Huang TL, Kung CT. Massive pulmonary embolism in a young patient on clozapine therapy. *J Emerg Med* 2004; 27(1):27-9.
7. Pan R, John V, Hägg S. Clozapine and pulmonary embolism. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:76-7.
8. Selten JP, Buller H. Clozapine and venous thromboembolism: further evidence. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5):609.
9. Lacika S, Cooper JP. Pulmonary embolus possibly associated with clozapine treatment. *Can J Psychiatry* 1999;44(4):396-7.
10. Maynes D. Bilateral pulmonary embolism in a patient on clozapine therapy. *Can J Psychiatry* 2000; 45(3):296-7.
11. Coodin S, Ballegeer T. Clozapine therapy and pulmonary embolism. *Can J Psychiatry* 2000;45(4):395.
12. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, citerat 2004-09-28).
13. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000; 356:1219-23.
14. Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2003;12:647-52.
15. Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003;327:1384.
16. Hägg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:299-300.
17. Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circulation Journal* 2003;67:46-8.

Hamilton Naki – svart hjärtkirurgpionjär som fick hålla sig i bakgrunden

|| Vi känner alla till namnet på den förste kirurg som, den 4 december 1967, utförde en hjärttransplantation: Christiaan Barnard.

Men vem har hört talas om Hamilton Naki? Inte många, trots att han som operatör, enligt Barnard själv, var dennes överman.

Född på 1930-talet i Ngcangane, Sydafrika, tvingades Hamilton Naki, som så många andra svarta, att sluta skolan tidigt, i hans fall i 14-årsåldern. Han liftade till Kapstaden och fick jobb som trädgårdsarbetare vid medicinska fakulteten. Så småningom började han som assistent till föreståndaren för djurenheten, Robert Goetz, och gick från skötare till anestesör till operatör av djuren.

Hans skicklighet som operatör var sådan att han så småningom kom att undervisa tusentals läkarstuderande i kirurgisk teknik, framför allt när det gällde levertransplantationer. Chris-

tiaan Barnard tillstod själv strax före sin död att Naki förmodligen var hans överman när det gällde teknisk skicklighet.

När en ung kvinna kom in, hjärndöd, till Groote Schuurshuset i Kapstaden den 3 december 1967 var det därför naturligt, om än strängt hemligt med tanke på de strikta apartheidlagarna, att Hamilton Naki fick det ansvarsfulla arbetet att ta ut hennes hjärta och förbereda det för transplantation till en annan patient. Barnard själv hade begärt att Naki skul-



De strikta apartheidlagarna gjorde att Hamilton Nakis pionjärinsatser inom hjärttransplantationskirurgin aldrig fick erkännande under hans livstid.



le tillhöra hans team. I en del grupp-fotografier tagna efter operationen återfinns därför Naki i sin vita rock. Sjukhuset förklarade dock hans existens med att han var »stådare« eller »trädgårdsmästare«.

Obesungen, men högt uppskattad och respekterad fortsatte Naki att i tysthet arbeta vid medicinska fakulteten tills han gick i pension 1991. Efter som hans lön var så låg – han betalades som en laboratorieassistent – kunde endast ett av hans fem barn fullfölja gymnasiet.

Ett offentligt erkännande av hans begåvning och insatser kom då han bl a fick ett hedersdoktorat vid universitetet strax före sin död den 29 maj 2005 (en dödsruna publicerades i *The Economist* 9 juni 2005, varifrån bilden är hämtad).

Johan Lagerfelt
leg läkare, Kumla