

Publisert: 15.8.2016

Olanzapin og lungeemboli

RELIS har mottatt en bivirkningsmelding der legen mistenker olanzapin som årsak til lungeemboli hos en pasient som har brukt dette over lang tid. Årsakssammenhengen er vurdert som mulig.

Pasient og sykdomsforløp

En pasient i 50-årene som hadde brukt olanzapin i om lag 20 år ble innlagt på sykehus etter en uke med økende dyspne. CT viste bilaterale lungeembolier. Pasienten var hemodynamisk stabil og hadde ikke behov for oksygen. Det var ikke indikasjon for trombolytisk behandling, og det var ingen tegn til dyp venetrombose (DVT). Det ble gitt lavmolekylært heparin, med overgang til rivaroksaban i løpet av sykehusoppholdet. Pasienten ble utskrevet i god form etter seks dager. Legen angir at olanzapin er under nedtrapping og skal avsluttes.

Antipsykotika og tromboembolisk sykdom

Helt siden klorpromazin ble tatt i bruk på 1950-tallet har det kommet enkeltrapporter om lungeemboli ved bruk av dette og etter hvert andre antipsykotika. Utover sporadiske kasuistikker var det likevel liten oppmerksomhet rundt dette frem til slutten av 1990-tallet da det ble publisert en studie der man fant at klozapin var assosiert med økt mortalitet på grunn av lungeemboli. Etter at andregenerasjons antipsykotika ble introdusert er det utført flere studier der man har forsøkt å undersøke hvorvidt alle antipsykotika gir en generell økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE), eller om det er grunnlag for å skille mellom de enkelte legemidlene i gruppen. For en grundigere oppsummering og gjennomgang av så vel historikk som dokumentasjon på området vises det til en oversiktsartikkel fra 2012. Forfatterne angir her at det er få studier som har hatt statistisk styrke til å se på risiko knyttet til de enkelte legemidlene, men at tilgjengelig dokumentasjon samlet sett indikerer en økt risiko for VTE hos brukere av særlig klozapin og lavpotente førstegenerasjons antipsykotika. Olanzapin, risperidon, sertindol og høypotente førstegenerasjons antipsykotika øker trolig også risikoen, men i mindre grad (1).

Hva sier oppslagsverkene?

Tromboemboliske bivirkninger av antipsykotika er i varierende grad omtalt i legemiddelmonografier og relevante oppslagsverk. For klozapin angir preparatomtalen at tromboembolisme er en sjelden (1/10 000 – 1/1000) bivirkning, at VTE forekommer med ukjent frekvens, og at immobilisering må unngås (2). For olanzapin angis at tromboembolisme, inkludert dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli, er mindre vanlige (1/100-1/1000) bivirkninger, men at noen årsakssammenheng ikke er vist (3).

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell nevner i kapittelet om antipsykotika at det er rapportert om økt risiko for VTE ved behandling med klozapin og olanzapin (4), mens UpToDate ikke nevner antipsykotika blant legemidlene som er assosiert med økt risiko (5). I et oppslagsverk for legemiddelbivirkninger angis insidensen for tromboembolisk sykdom til 1,35 % for klozapin og kvetiapin, 1,17 % for olanzapin, og 1,25 % for risperidon; altså høyere enn det som angis i preparatomtalene. Tallene ser imidlertid ut til i hovedsak å være basert på en studie blant eldre. Høy alder er en kjent risiko for tromboembolisk sykdom (6).

Olanzapin og lungeemboli

Det er publisert flere kasuistikker som beskriver lungeemboli hos pasienter som ble behandlet med olanzapin. En 47 år gammel schizofren kvinne ble funnet død i hjemmet, og obduksjon viste akutt lungeemboli samt en trombe i vena poplitea. Kvinnen hadde ingen andre kjente risikofaktorer for tromboemboli. Forfatterne diskuterer en mulig årsakssammenheng ut fra at olanzapin er strukturelt beslektet med klozapin, og at olanzapin er delvis overlappende med klozapin når det gjelder affinitet til ulike reseptorer (serotonerge, dopaminerge, alfa-adrenerge). Serotonerg aktivitet kan fremme plateaggregeringen, og aktivering av alfa-adrenerge reseptorer kan føre til trombose (7).

Forfatterne av en systematisk oversikt og metaanalyse av observasjonsstudier fant at bruk av antipsykotika i uselekterte pasientpopulasjoner ser ut til å være assosiert med en om lag 50 % økt risiko for VTE. Anslått risikøkning må ses i lys av at de analyserte studiene er heterogene både når det gjelder pasientpopulasjon, design og endepunkter. Det er i en studiesammenheng utfordrende å korrigere for risikofaktorer for VTE, og den relativt beskjedne risikøkningen som anslås kan også muligens forklares av andre forhold enn legemiddelbruken i seg selv. Samtidig kan det heller ikke utelukkes at risikoen er underestimert, gitt de store forskjellene mellom studiene. Det pekes spesielt på at studier som har

inkludert yngre antipsykotika-brukere har funnet en høyere risiko enn studier med eldre brukere. Dette kan indikere at antipsykotika utgjør en større del av totalrisikoen for tromboembolisk sykdom hos pasienter med lavere utgangsrisiko. En fremtidig klargjøring av hvilke mekanismer som eventuelt bidrar til disse bivirkningene vil trolig kunne være til hjelp når det gjelder å identifisere risikopasienter (8).

Praktisk betydning

Inntil mer dokumentasjon foreligger vil en generell anbefaling være å bruke laveste effektive dose, og om mulig unngå samtidig bruk av antipsykotika og andre legemidler som er assosiert med tromboembolisk sykdom. Pasienter og pårørende bør informeres om tidlige symptomer og viktigheten av å oppsøke lege raskt. Mistenkt legemiddel bør vurderes seponert, eventuelt byttet til annet legemiddel med mindre risiko, men så langt finnes det altså ikke data som gir grunnlag for noen sikker rangering av antipsykotika med hensyn på tromboembolisk risiko (1).

Referanser

1. Jonsson AK, Spigset O et al. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics. Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2012; 26(8): 649-62.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Leponex.
<http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Lest: 25.07.2016).
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Zyprexa.
<http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Lest: 25.07.2016).
4. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell.L5.2 Antipsykotika.
<http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 22.12.2015).
5. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis. In: UpToDate.
<http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 03.06.2016).
6. Tisdale JE, Miller DA (eds). Drug-induced diseases. Prevention, detection and management 2nd ed 2010: 941-50.
7. Kannan R, Molina DK. Olanzapine: a new risk factor for pulmonary embolus? *Am J Forensic Med Pathol.* 2008;29(4):368-70.
8. Barbui C, Conti V et al. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2014; 37: 79-90.