

Mirakelmedicinen klozapins biverkningar AVSLÖJADES I FINLAND

Sommaren 1975 upptäcktes i Finland att det nya psykosläkemedlet klozapin kunde orsaka till och med dödlig agranulocytos hos patienten. Myndigheterna och läkemedelsbolaget var tidvis fullt sysselsatta med ärendet. I dag kräver användning av klozapin särskild uppföljning.

Fyra årtionden senare kommer **Juhana E. Idänpään-Heikkilä** fortfarande tydligt ihåg vad som hände fredagen den 25 juli 1975. Han arbetade som överläkare vid den tidens läkemedelsmyndighet, det vill säga medicinalstyrelsen.

– Jag hade varit på en kongress hela veckan. På fredagen gick jag i normal ordning till jobbet klockan sju, och på mitt bord låg sju gula kort med anmälan om misstänkta läkemedelsbiverkningar och väntade. Sex anmälningar gällde agranulocytos som lett till patientens död och en gällde leukemi. Min första tanke var att nu är fan lös, och några timmar senare var jag övertygad om saken.

– Sju olika läkare hade observerat biverkningar på de vita blodkropparna hos sju olika patienter på sju olika orter. Samtliga patienter hade fått samma läkemedel, Leponex.

Leponex var ett klozapinpreparat för behandling av schizofreni som tillverkades av det schweiziska läkemedelsbolaget Sandoz. I Finland hade Leponex beviljats försäljningstillstånd i januari samma år, och fram till juli hade preparatet getts till inte mindre än 3 000 patienter (**figur 1**).

– En läkare på ett kretssjukhus hade redan några veckor tidigare skickat två motsvarande anmälningar. Patienterna hade dock använt så många läkemedel att det var omöjligt att bevisa att det var uttryckligen Leponex som orsakade agranulocytosen, säger Idänpään-Heikkilä.

Inom en kort period hade det alltså framkommit totalt åtta fall av agranulocytos med dödlig utgång som orsakats av Leponex (**tabell 1**). I normala fall avled 8–11 personer i agranulocytos om året enligt statistiken.

Tabell 1. Patienter som avled i agranulocytos orsakad av Leponex sommaren 1975.

Patient	Dödsdatum	Leponex inledd	Leponex avslutad
kvinn, 33	25.4	17.3	25.4
kvinn, 38	22.5	13.3	22.5; feber, halsont och leukopeni fr.o.m. 20.5
man, 27	5.6	10.3	28.5, feber och agranulocytos
kvinn, 61	11.6	6.4	27.5, agranulocytos
man, 44	22.6	4.4	11.6, sepsis
kvinn, 41	12.7	okänt	10.7, leukopeni; feber fr.o.m. 4.7
man, 40	15.7	27.5	15.7, feber fr.o.m. 11.7
man, 55	21.7	26.4	18.7

– Jag kände mig ganska ensam i det ögonblicket. Jag gick till generaldirektör **Leo Noros** rum och förklarade situationen för honom. Noro konstaterade kort att "ta hand om problemet, men gör inga fel".

Informationen var snabb och heltäckande

På fredag förmiddag föreslog medicinalstyrelsens beslutsfattande organ, det vill säga kollegiet, att läkemedlet omedelbart ska dras tillbaka från marknaden. Några timmar senare kom Juhana Idänpään-Heikkilä överens med ledningen för bolaget Sandoz om indragning av läkemedlet. Det brådskade med åtgärderna: det gällde att så snabbt som möjligt nå ut till läkare, patienter och anhöriga, eftersom det snart skulle vara veckoslut.

Resten av dagen diskuterade Idänpään-Heikkilä med praktiska läkare och press. Han intervjuades även i radio och tv. Nackdelen var att även patienterna följde med nyheterna, och några av dem vägrade under en tid att ta några som helst läkemedel.

– Många psykiatrer kritiserade de snabba åtgärderna. Det skulle ha varit bättre att till en början informera endast dem, men hur? Ett brev skulle ha tagit minst en vecka, och dröjsmålet kunde ha lett till onödiga dödsfall, säger Idänpään-Heikkilä.

– I själva verket hade man för avsikt att väcka rabalder för att ingen i efterhand skulle kunna säga att myndigheten inte hade vidtagit alla åtgärder för att sköta saken.

Preparatet belades med officiellt försäljnings- och användningsförbud måndagen den 28 juli. I det skedet

hade merparten av Leponex-behandlingarna i Finland redan avslutats eller bytts ut.

Läkemedelsbolaget gjorde en grundlig utredning

Kari Harjula arbetade som forskningschef på Sandoz Ab 1975.

– Vi trodde först att det var något fel på läkemedelpartiet. Det handlade om ett fullständigt finländskt fenomen, och liknande dramatik hade inte förekommit någon annanstans. I materialet med drygt 2 000 patienter hade endast fyra fall av agranulocytos beskrivits. Förekomsten var alltså två promille.

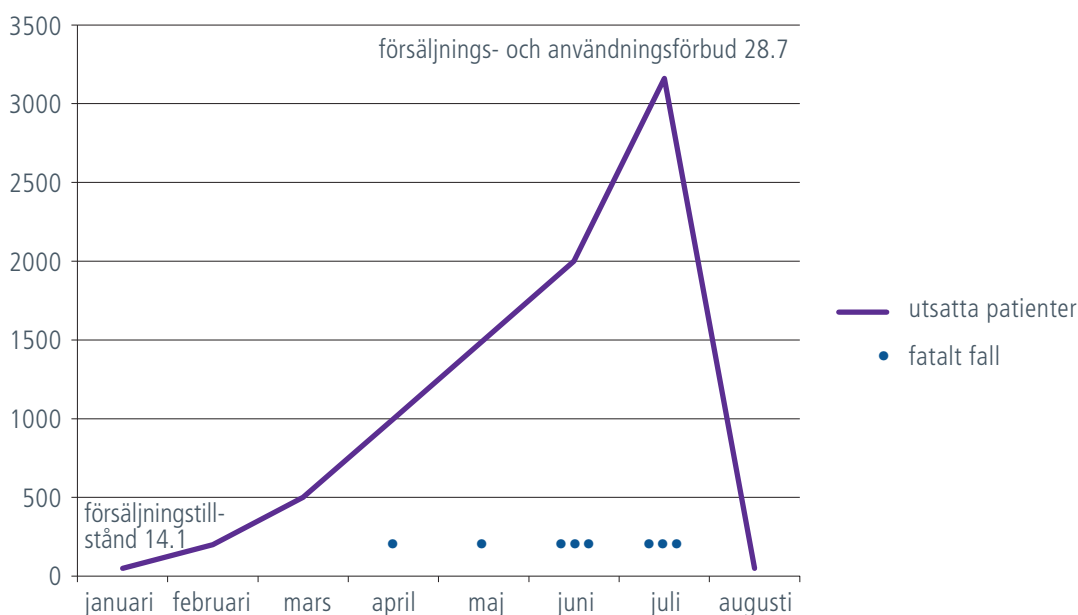
Direkt på måndagen inledde Sandoz en grundlig utredning i Finland. Två läkare anlände från Schweiz för att bistå forskningsavdelningen. Avsikten var att finna en gemensam, förklarande faktor för dödsfallen med hjälp av vilken det i fortsättningen skulle vara möjligt att i förväg fastställa riskpatienterna.

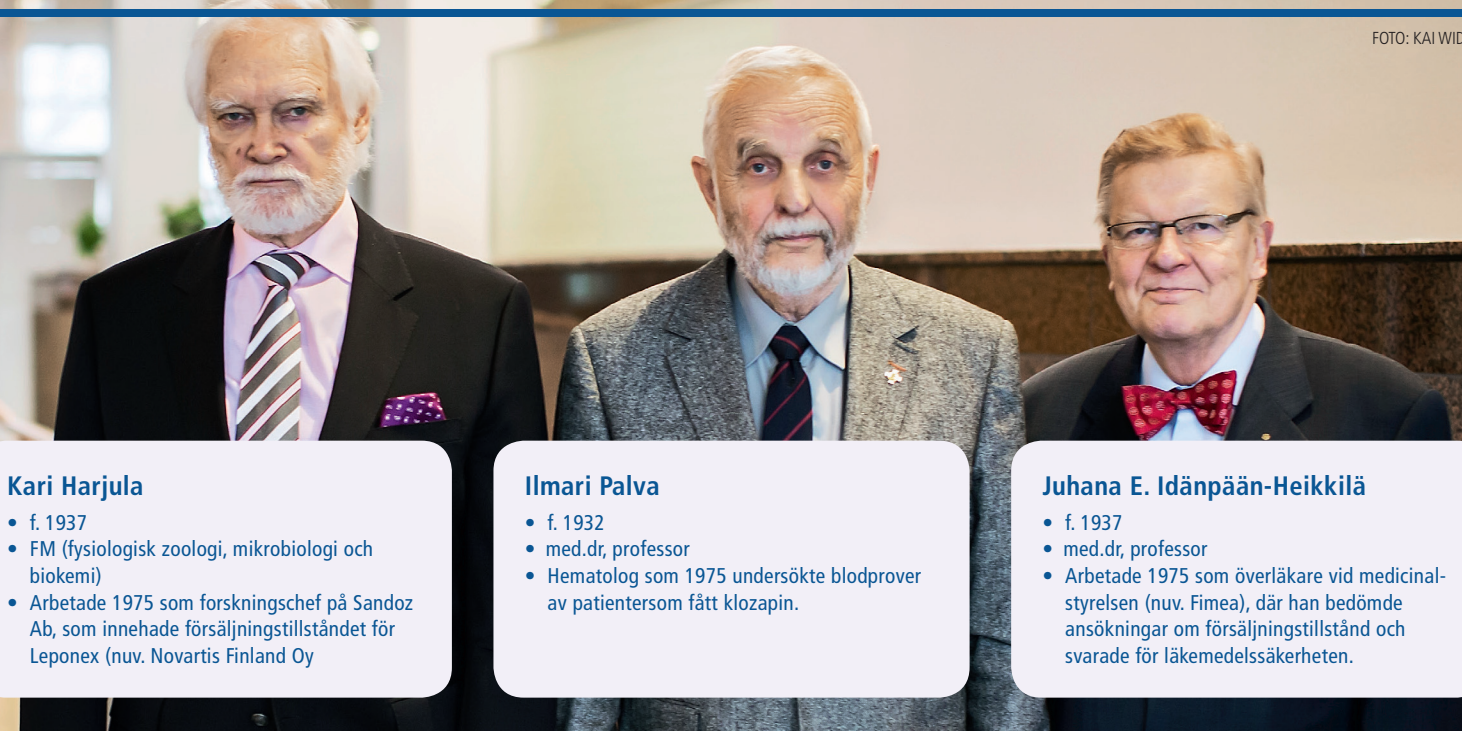
– Vi besökte de sjukhus där dödsfallen hade inträffat. Vi grävde fram patienternas papper ur dammiga arkiv och gick igenom precis allt, säger Harjula.

– Oftast fick vi ett vänligt bemötande, men på vissa sjukhus var personalen riktigt upprörd och frågade med vilken rätt vi kommer och gräver i deras arkiv. Visserligen förstod även de att vi inte letade efter information för någon skandaltidnings räkning.

Forskargruppen utredde till exempel varje avlidens patients diet och släkthistoria. Man kontrollerade till och

Figur 1. Utvecklingen av antalet användare av Leponex 1975. KÄLLA: IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ 1977.





Kari Harjula

- f. 1937
- FM (fysiologisk zoologi, mikrobiologi och biokemi)
- Arbetade 1975 som forskningschef på Sandoz Ab, som innehade försäljningstillståndet för Leponex (nuv. Novartis Finland Oy)

Ilmari Palva

- f. 1932
- med.dr, professor
- Hematolog som 1975 undersökte blodprover av patientersom fått klozapin.

Juhana E. Idänpään-Heikkilä

- f. 1937
- med.dr, professor
- Arbetade 1975 som överläkare vid medicinalstyrelsen (nuv. Fimea), där han bedömde ansökningar om försäljningstillstånd och svarade för läkemedelssäkerheten.

med om patienterna bott på den soliga sidan av byggnaden – var det möjligt att ljuset kan ha gjort läkemedlet farligt?

– Jag minns fortfarande när jag ringde till Meteorologiska institutet. Mannen som svarade i telefonen blev eld och lågor och frågade om han fick läsa rapporten när den blev klar. Vi fick exakt statistik av honom över hur många soliga dagar det hade varit den våren och sommaren.

Forskargruppen arbetade nästan dygnet runt hela sommaren och hade inte tid att ta semester. Gruppen upptäckte dock inte någon avgörande faktor, trots att resultatet av det enorma arbetet var en 273 sidor lång rapport och flera publikationer.

– Innan rapporten blev klar ringde Sandoz AG:s medicinska direktör till Finland ofta upp till två gånger om dagen och hörde sig för om hur utredningen fortskred. Han var mycket nervös, eftersom ärendet var viktigt ur kommersiell synpunkt. En gång var jag antagligen redan lite less på de ständiga frågorna och svarade att "we are burying the bodies". Jag misstänker att jag var nära att få sparken då, minns Harjula.

Fallen vanligare än vad man hade trott

Även medicinalstyrelsen tillsatte en arbetsgrupp som undersökte Leponex biverkningar. Under de följande månaderna var gruppen i kontakt med alla mentalvårdsbyråer, psykiatriska sjukhus och sjukhus i Finland.

– Utifrån utredningen registrerade vi sammanlagt ytterligare över 20 fall av agranulocytos, säger Idänpään-Heikkilä, som var gruppens ordförande.

Med i gruppen, som bestod av fem personer, var även hematologen **Ilmari Palva**, som började undersöka

patienter som överlevt på Pitkäniemi och Keijärvi psykiatriska sjukhus i Birkaland. Forskningsarbetet var ganska händelserikt, eftersom effektiv medicinering saknades.

– Visst fanns det några patienter som gick på ganska höga varv när vi tog blodprover.

Fram till mitten av 1960-talet hade agranulocytos varit ett relativt okänt fenomen i Finland. Sedan började Palva sprida information.

– Jag valde agranulocytos som ämne för min docentföreläsning, eftersom jag var säker på att ingen på fakulteten skulle förstå något av den, skrattar han.

– Jag förberedde ett brandtal, som jag har hållit i en något ändrad version även ett flertal gånger senare.

Den snabba populariteten avslöjade biverkningarna

Även om man först misstänkte att Leponex-biverkningarna berodde på någon lokal faktor, var det slutligen läkemedlets popularitet som var förklaringen till att biverkningar förekom så allmänt. I Finland ökade försäljningen av Leponex så explosionsartat att biverkningarna snabbt uppdagades när mängden användare ökade (**figur 1**).

– Och det var ju ett så bra läkemedel, så varför skulle det inte ha haft god åtgång? Tidigare användarerfarenheter hade varit utmärkta, påpekar Palva.

Innan försäljningstillstånd beviljades hade Leponex prövats på cirka 150 patienter på åtta sjukhus i Finland, och inga särskilda biverkningar hade observerats. De begärda tio expertutlåtandena hade varit positiva.

– När undersökningarna fortskred tänkte man också att om något skulle dyka upp så skulle det inträffa under de tre första månaderna av användning, säger Kari Harjula.

Senare visade dock praxis att biverkningar kunde uppträda överraskande till och med efter flera år av användning.

Användningen av Leponex fortsatte med stöd av ett specialtillstånd

Många läkare blev besvikna när det inte längre var tillåtet att använda Leponex, som hade ansetts vara i det närmaste en mirakelmedicin. Kari Harjula berättar att han diskuterat förbudet i telefon även med missnöjda närstående.

Ingen tog däremot kontakt med anledning av dödsfallen.

– Nästan alla patienter som avlidit hade en tjänsteförmyndare. De hade övergetts av sina närstående, om sådana över huvud taget existerade. Ingen brydde sig helt enkelt, och Sandoz mottog inte ett enda ersättningskrav, förundrar sig Harjula.

När informationen om händelserna i Finland spred sig, avstod även många andra länder från att använda Leponex eller så flyttade de fram registreringen av läkemedlet. I Finland återkallades försäljningstillståndet för preparatet i januari 1978.

Leponex användes dock med specialtillstånd för enskilda patienter ända tills försäljningstillstånd beviljades på nytt i december 1990. I dag kräver användning av läkemedlet noggrann uppföljning av patientens blodstatus.

Det viktigaste är att läkaren är omsorgsfull

Övervakningen av läkemedel har utvecklats vidare sedan 1970-talet, och till exempel i kliniska läkemedelsundersökningar är uppföljningstiderna längre och patient-

grupperna större. Anmälningar om biverkningar som samlas in efter att försäljningstillstånd har beviljats analyseras numera systematiskt, och informationen förmedlas snabbt mellan myndigheterna.

– Det viktigaste är dock hur omsorgsfullt den första observationen har registrerats. Om man inte känner till patientens övriga läkemedel, sjukdomar eller ålder är det, när det verkligen gäller, absolut omöjligt att försöka utreda dem, konstaterar Juhana Idänpään-Heikkilä.

Det är läkarna som spelar en nyckelroll i upptäckandet av biverkningar. Idänpään-Heikkilä är lite bekymrad över om den unga generationen är tillräckligt försiktig med klozapin: psykiatrerna känner nog till biverkningen, men till exempel en läkare på en första hjälpen-station är inte nödvändigtvis lika insatt i frågan. Han ifrågasätter även hur väl uppföljningen av blodstatusen fungerar.

– Med dålig tur kan man inte undvika alla fall trots uppföljning, säger Idänpään-Heikkilä.

– Det är ju klart att uppföljningen inte kan vara hundraprocentigt säker, medger Harjula.

– Det är dock en helt annan sak att köra med ljuset påslaget än att köra i blindo, tillägger Palva. ■

Litteratur

Idänpään-Heikkilä J. Population Monitoring: Medical Record Linkage for Drug Safety Surveillance. I boken: Gross FH, et al., red. Drug Monitoring. London: Academic Press 1977, s. 17–26.

Idänpään-Heikkilä J, et al. Clozapine and agranulocytosis. Lancet 1975; 2: 611.

Idänpään-Heikkilä J, et al. Agranulocytosis during treatment with clozapine. Europ J Clin Pharmacol 1977; 11: 193.

Klozapinfallet sommaren 1975

- Psykosläkemedlet klozapin används i första hand för behandling av schizofrenipatienter.
- Leponex, som innehåller klozapin, hade erhållit försäljningstillstånd i Finland den 14 januari 1975, och i januari–juli hade ca 3 000 finländska patienter hunnit behandlas med det.
- Sommaren 1975 mottog medicinalstyrelsen åtta anmälningar om fall där en patient som medicinerats med klozapinpreparatet Leponex hade avlidit i agranulocytos. Agranulocytos innebär att det finns en mycket liten mängd neutrofila vita blodkroppar. Tillståndet är förenat med risk för livsfarliga infektioner.
- Preparatet försattes i försäljnings- och användningsförbud den 27 juli 1975 och dess försäljningstillstånd återkallades den 19 januari 1978. Försäljningstillstånd beviljades på nytt den 12 december 1990. Leponex användes med specialtillstånd för enskilda patienter även under den period då ett försäljningstillstånd inte existerade.
- I dag kräver användning av klozapin noggrann uppföljning av patientens blodstatus. Utöver Leponex finns de generiska preparaten Froidir, Clozapine Actavis och Clozapin Hexal på marknaden.

Läkare hörde på radion om att klozapin dragits tillbaka från marknaden

Kai Valli som i dag arbetar som läkare på hälsovårdscentral studerade medicin och arbetade 1975 som sommarpraktikant på Vakka-Suomi kretssjukhus i Nystad. Av de närmare 500 patienterna på sjukhuset dog två inom en månad i agranulocytos. Båda hade behandlats med klozapin.

– När jag jobbade på veckoslutsjouren hörde jag i radion att klozapin dragits tillbaka från marknaden. Jag ringde direkt överläkaren och berättade vad jag hade hört. Efter detta ordinerades patienterna inte längre klozapin, och blodstatus och eventuella infektionssymtom hos de patienter som hade behandlats med läkemedlet följdes upp.

Enligt Valli hade klozapin på det aktuella sjukhuset i första hand getts till patienter som led av residual schizofreni, det vill säga patienter som var psykomotoriskt långsamma, saknade initiativ och var likgiltiga och som inte klarade sig utan hjälp i sitt vardagliga liv.

Det fanns ett tydligt samband mellan biverkningen och läkemedlet

Innan Vallis egna patienter insjuknade kände han inte till några observationer eller omnämningen av allvarliga biverkningar i samband med klozapin. Det var dock inte svårt att koppla samman biverkningen med klozapinet.

– Utöver de två patienter som avled fick även två andra patienter på sjukhuset samma typ av biverkning, det vill säga de fick en allvarlig infektion samtidigt som de drabbades av allvarlig leukopeni. Det var ju fråga om ett nytt läkemedel, och det var inte särskilt svårt att koppla samman biverkningarna med det, säger Valli.

Den unge läkarstuderanden, som hade ett stort ansvar i sitt arbete men samtidigt bra stöd av sina kolleger, lärde sig mycket av fallet.

Symtomen försvann snabbt efter att behandlingen med klozapin upphörde

Överläkare **Niko Seppälä** utredde i sin doktorsavhandling, som publicerades 2014, utifrån journalhandlingar vad som hände med de patienter på Pitkäniemi sjukhus som hade behandlats med klozapin när man plötsligt blev tvungen att upphöra med användningen av läkemedlet. Patienterna började behandlas med andra psykosläkemedel antingen direkt eller så fort som möjligt.

– Antalet patienter som behandlats med klozapin var sammanlagt 28, och det psykiatriska tillståndet hos nästan hälften av dem försvagades snabbt efter att behandlingen med klozapin upphörde. Av de patienter som hade behandlats med klozapin hade elva kunnat skrivas ut med stöd av medicinering, men efter att behandlingen upphörde måste fem tas in på nytt på sjukhuset inom en månad. Före utgången av 1975 återvände ytterligare tre patienter till sjukhuset.

Klozapin med specialtillstånd

Esa Leinonen, i dag professor i psykiatri, arbetade på Harjamäki sjukhus i Siilinjärvi när klozapinet började användas igen med stöd av ett specialtillståndsförfarande efter att försäljningstillståndet hade dragits tillbaka.

– Vi kände till vilka patienter som tidigare hade reagerat positivt på klozapin. De första läkemedelsförpackningarna öppnades under ledning av överläkaren, och det var nästan ett högtidligt ögonblick, minns Leinonen.

– Klozapin kan sägas vara i det närmaste en mirakelmedicin i behandlingen av dessa utvalda patienter. Och visst måste det ju ha en bra effekt. Annars skulle det ju inte vara möjligt att hålla kvar ett läkemedel med en så här besvärlig biverkningsprofil på marknaden. ■

Litteratur

Seppälä N, et al. Effect of anticholinergics in preventing acute deterioration in patients undergoing abrupt clozapine withdrawal. *CNS Drugs* 2005; 19(12): 1049–55.

Mera svenskspråkiga artiklar på sic.fimea.fi