

sionen af mærkningskravene i 2000 (4) blev der omsider tilføjet risikosætningen: »Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden«. Efter anmeldelse til ASK fik fire af de seks i 1998-2000 anerkendt lidelsen som arbejdsbetinget. Én havde ikke reageret på henvendelse fra ASK. For patienten med eksemudbrud i 1989 var sagen forældet pga. manglende primær anmeldelse fra dermatologen. Sagen fik os bekendt intet retsligt efterspil for producenten eller leverandøren på trods af mangelfuld mærkning.

Konklusion

Gennem årtier er der lejlighedsvist rapporteret om udbrud af allergisk kontakteksem ved brug af anaerobe (meth)akrylatlime på metalvirksomheder. Et tilsvarende, nyligt udbrud i Danmark understreger betydningen af korrekt farremærkning af produkter samt af god arbejdshygiejne ved kemikaliebrug. Årvågenhed hos praktiserende læge og hos dermatolog over for arbejdsmæssig udsættelse for allergifremkaldende stoffer er fortsat påkrævet, således at eksemudbrud hurtigst muligt kan erkendes, og forebyggelse på arbejdspladsen kan iværksættes. En henvisning til AMA i 1989 kunne måske have forebygget yderligere sygdomstilfælde.

Summary

Anders Bjerre Mikkelsen, Peter Bro Bystrup & Inger Schaumburg:
An outbreak of allergic contact dermatitis caused by 2-hydroxypropyl methacrylate in an anaerobic sealant.

Ugeskr Læger 2003;165:474-5.

We report an outbreak of occupational contact dermatitis from an anaerobic sealant. This diagnosis was given to 12 out of 48 exposed workers at two Danish refrigerator factories. Six workers showed a positive patch test reaction to 2-hydroxypropyl methacrylate, a constituent of the sealant. Main causes were insufficient information from the producer and poor work place hygiene.

Reprints: *Inger Schaumburg*, arbejds- og miljømedicinsk afdeling, Skive Sygehus, DK-7800 Skive. E-mail: ssamaisc@vibamt.dk

Antaget den 19. september 2002.

Skive Sygehus, arbejds- og miljømedicinsk afdeling.

Litteratur

1. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. 10 years of patch testing with the (meth)acrylate series. *Contact Dermatitis* 1997;37:255-8.
2. Ranchoff ER, Taylor JS. Contact dermatitis to anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1015-20.
3. Condé-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV. Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. *Contact Dermatitis* 1988;18:129-32.
4. Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse 2000-07-31 nr. 733 af listen over farlige stoffer.

Clozapin og diabetisk ketoacidose

KASUISTIK

Steffen H. Kristensen & Niels K. Pørksen

Clozapin er blevet markedsført siden 1990 og i alt anvendt i ca. 3 mio. patientår. Clozapin er stadig det mest effektive medikament til behandling af refraktær skizofreni (1) og reducerer livstidsrisikoen for selvmord ved skizofreni fra et niveau på 10-15% til et niveau som baggrundsbefolkningens (2). Siden 1995 har der været flere rapporter om, at clozapin kan inducere eller forværre diabetes mellitus (DM), med et spektrum fra mild diabetes til alvorlig diabetisk ketoacidose. Incidensen af glukoseintolerans (IGT) eller DM er større under clozapinbehandling end under konventionel behandling med neuroleptika (3). I et observationelt studie, hvor 82 clozapinbehandlede patienter blev fulgt i 60 måneder, fik 36% DM trods en gennemsnitsalder på kun 36,8 år (4). DM-udviklingen var ikke korreleret til vægtøgning. Ved en litteraturgennemgang har *Koller et al* (5) fundet 384 clozapinassocierede tilfælde med hyperglykæmi eller DM. Heraf var 323 tilfælde nydiagnosticerede tilfælde af hyperglykæmi. I 141 tilfælde kunne debuttidspunktet dokumenteres ud fra

blodglukosemålinger, og heraf sås det, at 27% fik DM inden for en måneds behandling og 56% fik DM inden for tre måneders behandling. I 42 af 54 tilfælde medførte clozapinophør bedret glykæmisk status. Hos ti af disse fandt man fornyet forværring, efter at clozapinbehandlingen blev genoptaget. I 80 ud af 384 tilfælde med clozapinassocieret DM fik patienterne metabolisk acidose eller ketoacidose. Cirka 7% døde under hyperglykæmi. Desværre giver undersøgelsen ikke information om, hvilken type DM disse havde.

Mekanismen for, hvordan clozapin inducerer/forværrer DM og diabetisk ketoacidose (DKA), er ikke klarlagt. Der er ikke fundet nogen korrelation mellem dosis/akkumuleret dosis og sværhedsgrad af el risiko for DM eller DKA.

Sygehistorie

En 54-årig kvinde, der havde haft DM i fem år og skizofreni i 16 år, blev indlagt med DKA. Forud for indlæggelsen var patienten i behandling med Daonil (glibenclamid) i fire et halvt år, og med clozapin i to et halvt år. Hun var ikke disponeret for type 2-DM. Hun havde ikke tidligere registreret DKA, ketonuri eller svær hyperglykæmi. Patienten blev umiddelbart før indlæggelsen »mærkelig« og apatisk. Hun

var cirkulatorisk stabil og afebril. Akut CT af cerebrum var uden patologi. Der var maksimal ketonuri, blodsukker (BS) på 18 mmol/l og metabolisk acidose med baseoverskud på -8,8 mmol/l og pH på 7,34. Acidosen og ketonurien persisterede i 48 timer trods injektion af Actrapid (insulin) i refrakte doser hver tredje time (20 IE Actrapid i første døgn og 22 IE Actrapid + 40 IE Insulatard (isophan-insulin) i andet døgn). Kaliumtilskud og parenteralt væsketilskud var ikke påkrævet. Salicylat var umåleligt lavt, S-laktat var normalt, mens S-ethanol ikke blev målt, da der ikke var mistanke om alkoholmisbrug. P-insulin og P-C-peptid blev målt efter to dage og under multiple insulininjektioner-regimen, men under fortsat ketonuri og acidose. P-insulin målt ved blodsukker 16,3 mmol/l var 296 pmol/l (5-69 pmol/l) og P-C-peptid målt ved BS 14,7 mmol/l var 487 pmol/l (200-700 pmol/l ved faste), hvilket tydede på β -celledefekt. Amylasekoncentrationer forelå ikke. Der blev målt GAD-65-antistoffer og øcelleantistoffer, som var negative. HbA1c var 11,2% ti måneder før versus 10,5% fem dage efter indlæggelse. S-clozapin var i toksisk niveau otte måneder (2.335 nmol/l) og fem måneder (4.191 nmol/l) før indlæggelsen, men var siden i niveau (300-1.200 nmol/l). Et døgn efter seponering var clozapin umåleligt lavt.

Diskussion

Vi rapporterer om et tilfælde af DKA, formentlig udløst af clozapin, ved type 2-DM. Det mest oplagte alternativ til clozapin er olanzapin. I nyere publikationer rapporteres der ligeledes om, at olanzapin er associeret med nyopstået type 2-DM samt DKA (6, 7). Tilbage er valget at anvende haloperidol, som er mindre effektivt og med flere bivirkninger.

Man bør ved opståen/forværring af DM under clozapin-behandling være opmærksom på en mulig sammenhæng, og ved DKA bør clozapin seponeres.

Summary

Steffen H. Kristensen & Niels K. Pørksen: Clozapine and diabetic ketoacidosis.

Ugeskr Læger 2003;165:475-6.

We report a case of diabetic ketoacidosis in a 54-year-old white female with type 2 diabetes and schizophrenia during clozapine treatment.

Reprints: *Steffen H. Kristensen*, endokrinologisk afdeling C, Århus Amtssygehus, DK- 8000 Århus C. E-mail: Numbsie@rocketmail.com

Antaget den 18. september 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, endokrinologisk afdeling C og klinisk farmakologisk afdeling.

Litteratur

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
2. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
3. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59:294-9.

4. Henderson DC. Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis, and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical anti-psychotic agents. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 27):10-4.
5. Koller E, Schneider B, Bennet K, Duditsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
6. Von Hayek D, Huttli V, Reiss J, Schweiger HD, Fuessl HS. Hyperglykämie und Ketoazidose unter Olanzapin. *Nervenarzt* 1999;70:836-7.
7. Lindenmayer JP, Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes. *Am J Psychiatry* 1999;156:1471.