

# Granulocytopenie bij clozapine: doorgaan of stoppen met behandeling

J. P. A. M. BOGERS

**SAMENVATTING** In dit artikel worden vier patiënten met granulocytopenie bij gebruik van clozapine beschreven. Dergelijke granulocytopenie kan pseudogranulocytopenie, benigne of maligne granulocytopenie zijn. De maligne vorm is gevaarlijk. Behandeling met clozapine moet dan gestopt worden. De pseudogranulocytopenie en de benigne vorm komen regelmatig voor en het is zeer waarschijnlijk dat dan onnodig met clozapine gestopt wordt terwijl deze behandeling duidelijk geïndiceerd is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)8, 575-579]

**TREFWOORDEN** agranulocytose, clozapine, granulocytopenie

Als bij therapieresistente patiënten met schizofrenie een behandeling met klassieke en moderne antipsychotica onvoldoende resultaat heeft gehad, dient een behandeling met clozapine te worden overwogen. Clozapine heeft gevaarlijke bijwerkingen (Fitzsimons e.a. 2005; Schulte & Clozapine Plus Werkgroep 2004). De bekendste hiervan is de granulocytopenie, die zich kan ontwikkelen tot een mogelijk letale agranulocytose. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) schrijven voor de behandeling met clozapine te stoppen als het aantal granulocyten daalt onder  $1,5 \times 10^9/l$  (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2005). De Food and Drug Administration (FDA) in de VS schrijft voor de behandeling bij dergelijke waarden, al dan niet tijdelijk, te staken en bij een waarde  $< 1,0 \times 10^9/l$  te stoppen (Honigfeld e.a. 1998). Dergelijke grenzen zijn relevant omdat een invasie met micro-organismen kan optreden bij een granulocytenaantal van  $< 1,0 \times 10^9/l$ , terwijl klinisch symptomatische infecties meestal optreden, respectievelijk onvermijdelijk zijn bij aantallen van  $< 0,5 \times$

$10^9/l$  respectievelijk  $< 0,2 \times 10^9/l$  (Heimpel 1991).

Granulocytopenieën kunnen worden onderscheiden in pseudogranulocytopenie, benigne en maligne granulocytopenie (Van der Bijl e.a. 2005). Bij pseudogranulocytopenie kan gedacht worden aan een bepalingfout, een daling van het aantal granulocyten door een virale infectie, een circadiaan ritme (laag aantal in de ochtend) of een etnische granulocytopenie (bij negroïde patiënten). Onder benigne granulocytopenie wordt een tijdelijke vermindering van het aantal granulocyten verstaan, waarbij snel herstel mogelijk is. De maligne granulocytopenie leidt tot agranulocytose ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en is gevaarlijk vanwege de grote kans op complicerende infecties. Agranulocytose komt voor bij 0,64% van de behandelingen met clozapine in 3 maanden, oplopend tot 0,91% in 1,5 jaar (Alvir & Lieberman 1994).

Wanneer clozapine bij onvoldoende werkzaamheid van andere antipsychotica effectief is, maar een granulocytopenie veroorzaakt, ontstaat een dilemma, omdat het staken van clozapine doorgaans tot een verslechtering van de psychiatrische toestand leidt (Van der Bijl e.a. 2005). Bij de

hier gepresenteerde patiënten was clozapine duidelijk geïndiceerd, en werd de behandeling ondanks een dalend aantal granulocyten in twee gevallen toch voortgezet.

Een dalend granulocytenaantal hoeft zeker niet altijd te betekenen dat een duidelijk geïndiceerde behandeling met clozapine moet worden gestaakt. Dat is belangrijk, want clozapine is vaak de laatste *evidence-based* medicamenteuze behandeloptie (Wahlbeck e.a. 1999). In de praktijk is het bepalen van de grenzen daarbij een probleem, waarbij de clinicus steeds het risico op agranulocytose moet inschatten.

#### GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënten A, B en C hadden diverse klassieke en moderne, patiënte D alleen klassieke antipsychotica gebruikt, voldoende lang en voldoende hoog gedoseerd, maar steeds met onvoldoende resultaat.

Patiënt A was de laatste jaren steeds klinisch opgenomen, regelmatig met zeer langdurige separaties. Hij leed aan paranoïdie, was erg angstig en had veel last van imperatieve hallucinaties, waardoor hij een ernstig delict pleegde: een steekincident. Patiënt werd ingesteld op clozapine. Het granulocytenaantal vóór behandeling was  $2,1 \times 10^9/l$  en bleef tijdens behandeling op laagnormaal niveau ( $1,8 - 2,7 \times 10^9/l$ ; normaalwaarden laboratorium  $2,0 - 10,0 \times 10^9/l$ ). Het daalde na ruim 2 jaar tot  $1,7 \times 10^9/l$ , waarna gestopt werd met clozapine en het aantal meteen steeg tot normale waarden. Vijf weken later werd opnieuw gestart met clozapine wegens toenemende symptomen van een psychose. Tien weken later werden de waarden te laag: tot  $1,2 \times 10^9/l$ . Opnieuw werd gestopt en namen de symptomen van psychose toe: patiënt moest terug naar een gesloten afdeling. Het aantal granulocyten steeg meteen, in 2 weken tijd, tot laagnormale waarden. Met frequente elektroconvulsie therapie (ECT) verbleekte de psychose, maar vermindering van de ECT-frequentie leidde snel tot verergering van symptomen. Patiënt is vervolgens onder fre-

quente ECT opnieuw ingesteld op clozapine. Zijn aantal granulocyten is sindsdien in het bekende laagnormale gebied, incidenteel iets hoger (tussen  $1,8$  en  $4,2 \times 10^9/l$ ). Symptomen van psychose en agressief gedrag zijn grotendeels verdwenen. Hij woont thans zelfstandig. De ECT kon gestopt worden.

Patiënte B was verbaal ontremd en zeer paranoïde. Nooit eerder had patiënte clozapine gekregen. Bij de start van de clozapinebehandeling was haar granulocytenaantal  $4,5 \times 10^9/l$ . Zestien weken na de start had zij bij de wekelijkse routinebepaling een granulocytenaantal van  $1,4 \times 10^9/l$ . In de 2 dagen daarna volgde een herstel tot  $3,3 \times 10^9/l$ ; de volgende 2 dagen verminderde het aantal opnieuw, nu tot  $1,3 \times 10^9/l$ , wederom gevolgd door herstel in 2 dagen. Een week later daalde het aantal tot  $1,4 \times 10^9/l$ , en herstelde zich in de volgende 4 dagen. Vijf weken later gebeurde dit wederom. Patiënte bleef steeds clozapine gebruiken. Zij werd intensief gecontroleerd met frequente, vaak dagelijkse controles van het bloedbeeld. Het aantal granulocyten bleef vanaf 20 weken behandeling tussen  $2,0$  en  $3,0 \times 10^9/l$ , soms iets hoger. Patiënte bleef wel verward, maar de wanen verbleekten grotendeels.

Patiënt C was motorisch en verbaal zeer onrustig en opgewonden, dysforisch en paranoïde, waardoor met hem geen contact in de realiteit te krijgen was. Hij werd ingesteld op clozapine. Het granulocytenaantal was toen  $5,3 \times 10^9/l$ . Na 35 weken daalde het tot  $1,3 \times 10^9/l$ . Na stoppen van de clozapinebehandeling daalde het verder tot  $0,9 \times 10^9/l$ , waarna patiënt werd overgeplaatst naar een algemeen ziekenhuis. Zonder aanvullende maatregelen daalde het aantal daar tot  $0,4 \times 10^9/l$ , een agranulocytose; 19 dagen na het staken van clozapine was er een spontaan herstel tot  $2,1 \times 10^9/l$ . Wegens snelle metabolisering en bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie en sialorroe had patiënt, ondanks voortgaande opbouw van de spiegel, nog steeds een subtherapeutische bloedspiegel ( $< 350 \mu g/l$ ), zodat het effect van de behandeling niet goed te evalueren was.

Patiënte D was zeer psychotisch en trok zich doorgaans terug op haar kamer waar zij op de grond lag, vaak geheel verborgen onder een deken. Zij braakte regelmatig in haar kamer en behoefde intensieve begeleiding om niet ernstig te vervuilen. Zij at en dronk in periodes onvoldoende en was soms fysiek agressief. Zij sprak zeer verward in diverse talen en beweerde in een mausoleum te verblijven en belangwekkende contacten te hebben met anderen. Zij was 's nachts regelmatig zeer onrustig. Ondanks depotmedicatie verbleekte de psychose niet. De beschreven situatie persisteerde gedurende jaren, was beheersbaar, maar wel zonder enig perspectief voor patiënte. Omdat zij orale medicatie pertinent weigerde en het psychotische beeld voortduurde, werd besloten tot behandeling met clozapine, dagelijkse intramusculaire injecties onder dwang. Het aantal granulocyten was bij de start  $3,4 \times 10^9/l$ . Evaluatie van het effect van deze behandeling was niet goed mogelijk omdat het granulocytenaantal 4, respectievelijk 5 dagen later was gezakt naar 2,2 respectievelijk  $1,9 \times 10^9/l$ , iets onder de door het laboratorium gehanteerde ondergrens voor de normaalwaarde. De behandelend arts durfde voortzetting van de behandeling met clozapine niet aan en besloot daarmee te stoppen.

Zie tabel 1 voor een overzicht van de gegevens van de patiënten.

## BESPREKING

In een aantal publicaties werd eerder aangetoond dat niet elke door clozapine geïnduceerde granulocytopenie maligne is (Ahn e.a. 2004; Gerson 1993; Hummer e.a. 1992). Hummer e.a. (1992) vonden een incidentie van 22% voor een tijdelijke vermindering van het aantal granulocyten, die herstelde zonder clozapine te staken. Gerson (1993) vond bij 1,5 – 2,0% van de patiënten een lichte tot matige granulocytopenie, die snel herstelde na staken (benigne). Bij deze patiënten werden in het beenmerg veel precursorcellen aangetroffen. Bij agranulocytose (maligne) is sprake van 'leeg beenmerg', waarbij de witte bloedlijn niet meer functioneert. Voor de kliniek betekent dit dat door een beenmergpunctie de benigne en de maligne vorm kunnen worden onderscheiden, zodat gefundeerd kan worden besloten tot al dan niet continueren of opnieuw starten van clozapine. Een beenmergpunctie is echter een belastend onderzoek, zeker voor psychotische, vaak wilsonbekwame patiënten.

TABEL 1 Overzicht van gegevens van de gepresenteerde patiënten met granulocytopenie

Patiënt	Geslacht/ leeftijd (jaren)	Diagnose (S/SA)	Ras	Duur klinische opname (jaren)	Dosis (mg)/ plasma- concentratie ( $\mu g/l$ )*	Comedicatie* Duur tot granulocytopenie	Duur behandeling ( $\times 10^9/l$ )	Startwaarde granulocyten ( $\times 10^9/l$ )	Laagste aantal granulocyten ( $\times 10^9/l$ )	Duur herstel (dagen)
A	M/29	S	negroïd	15	200/477	temazepam 2 jaren	2,1	1,2	16	
B	V/59	SA	blank	40	300/243	citalopram- lithium- carbonaat	16 weken	4,5	1,3	2-4
C	M/56	S	blank	25	850/192	geen	35 weken	5,3	0,4	19
D	V/57	S	blank	20	50 i.m./74	geen	5 dagen	3,4	1,9	7

\* Ten tijde van granulocytopenie

i.m. = intramusculair; S = schizofrenie; SA = schizoaffectieve stoornis

Bij granulocytopenie/agranulocytose kan het herstel worden versneld door subcutane injecties met granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) (Van Melick e.a. 1995). Tevens is succesvol gebruik van G-CSF beschreven tijdens rechallenge met clozapine (Hägg e.a. 2003; Sperner-Unterweger e.a. 1998). Geen van de hier beschreven patiënten heeft G-CSF toegediend gekregen.

Bij alle patiënten daalde het granulocytenaantal onder de referentiewaarde ( $2,0 \times 10^9/l$ ), bij de patiënten A, B en C ook onder de grens uit de richtlijn van het CBG en de EMA ( $1,5 \times 10^9/l$ ). De patiënten gebruikten geen andere medicatie met granulocytopenie als bekende bijwerking. Omdat clozapine sterk geïndiceerd was werd bij de patiënten A en B besloten tot voortzetten van de behandeling onder frequente controle van het bloedbeeld.

Bij patiënt A is zeer waarschijnlijk sprake van een pseudogranulocytopenie, waarschijnlijk op basis van zijn etnische afkomst, waarbij hij vrijwel steeds een laag granulocytenaantal heeft waardoor deze waarde bij een lichte daling onder de grens van de richtlijn raakt. Patiënte B heeft een benigne granulocytopenie. Bij gebruik van clozapine blijft het aantal granulocyten doorgaans boven  $1,5 \times 10^9/l$ , soms iets daaronder, zonder tot gevaarlijk lage waarden te dalen. Bij haar kon de behandeling ongecompliceerd worden voortgezet. Patiënt C had een maligne granulocytopenie, waarbij de daling van het aantal granulocyten ook na het staken van clozapine nog enige tijd voortging. Voor deze patiënt is clozapine zeer risicovol. Bij patiënte D werd eerder gestopt met behandeling, omdat het snel verminderend aantal granulocyten tot voorzichtigheid maande en het hier een dwangbehandeling betrof bij een wilsonbekwame patiënte. Het blijft echter onduidelijk of de ingezette daling van het aantal granulocyten zich zou hebben voortgezet. Opnieuw voorschrijven van clozapine blijft voor haar te overwegen.

## CONCLUSIE

Benigne granulocytopenie is een lichte gra-

nulocytopenie en verhoogt daarom de kans op infectie niet. Het staken van clozapinebehandeling bij het bereiken van de ondergrens van de richtlijn kan leiden tot het onnodig stoppen van een sterk geïndiceerde behandeling. Het is voor de toekomst vooral nuttig onderscheid te leren maken tussen een progressieve en een niet-progressieve granulocytopenie. In de VS wordt volgens de richtlijn van de FDA clozapine gestaakt bij een granulocytenaantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  om te zien of het aantal snel herstelt. Pas bij een aantal van  $< 1,0 \times 10^9/l$  wordt de behandeling met clozapine echt gestopt.

De medicus practicus dient er op te letten altijd het granulocytenaantal te laten bepalen vóór behandeling met clozapine. Bovendien kan deze overwegen de FDA-richtlijn te volgen: een snel herstel van het aantal granulocyten na staken met clozapine wijst op een actief beenmerg, waarbij voortzetten van de behandeling te overwegen valt. Zeer frequente, dagelijkse controles van het bloedbeeld en overleg met patiënt en wettelijk vertegenwoordiger zijn dan noodzakelijk. Een voortgaande daling van het aantal granulocyten dient uiteraard onverwijld tot het staken van clozapine te leiden, waarbij medebehandeling door een internist-hematoloog aangewezen is. Een beslissing over het al dan niet voortzetten van behandeling met clozapine zal een afweging blijven tussen de noodzaak en de risico's van de behandeling.



Met dank aan dr. P.F.J. Schulte voor zijn commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

## LITERATUUR

- Ahn, Y.M., Jeong, S.H., Jang, H.S., e.a. (2004). Experience of maintaining clozapine medication in patients with 'red-alert zone' neutropenia: long-term follow-up results. *International Clinical Psychopharmacology*, 19, 97-101.
- Alvir, J.M.J., & Lieberman, J.A. (1994). Agranulocytosis: incidence and risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55(Suppl. B), 137-138.
- Bijl, J.R. van der, Arends, J., Slooff, C.J., e.a. (2005). Rechallenge met clozapine na granulocytopenie of agranulocytose; een verantwoorde interventie bij patiënten met een therapieresistente psychose? In C.J. Slooff, F. Withaar & M. van der Gaag (Red.),

- Terugvalpreventie bij schizofrenie en aanverwante psychosen (pp. 423-448). Assen/Den Haag/Groningen/Amersfoort/Utrecht: Kenniscentrum Schizofrenie Nederland.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2005). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/603402en.pdf>.
- Fitzsimons, J., Berk, M., Lambert, T., e.a. (2005). A review of clozapine safety. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4, 731-744.
- Gerson, S.L. (1993). Clozapine--deciphering the risks. *New England Journal of Medicine*, 329, 204-205.
- Hägg, S., Rosenius, S., & Spigset, O. (2003). Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 173-174.
- Heimpel, H. (1991). The diseases. In: D.W. Kaufman, J.P. Kelly, M. Levy e.a. (Red.), *The drug etiology of agranulocytosis and plastic anemia* (pp. 27-53). New York/Oxford: Oxford University Press.
- Honigfeld, G., Arellano, F., Sethi, J., e.a. (1998). Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl. 3), 3-7.
- Hummer, M., Kurz, M., Barnas, C., e.a. (1992). Transient neutropenia induced by clozapine. *Psychopharmacology Bulletin*, 28, 287-290.
- Melick, E.J.M. van, Touw, D.J., & Haak, H.L. (1995). Agranulocytose door clozapine: het belang van leukocytencontrole en het nut van bloedgroefactoren. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 2437-2440.
- Schulte, P.F.J., & Clozapine Plus Werkgroep (2004). Clozapine - Toelichting bij een richtlijn. <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl>.
- Sperner-Unterweger, B., Czeipek, I., Gaggli, S., e.a. (1998). Treatment of severe clozapine-induced neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Remission despite continuous treatment with clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 172, 82-84.
- Wahlbeck, K., Cheine, K, Essali, M.A., e.a. (1999). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Oxford: Cochrane Library.

## AUTEURS

J.P.A.M. BOGERS is psychiater en (bestuurs)lid van de clozapine plus werkgroep en werkzaam op de afdeling High Care van GGZ Haagstreek, onderdeel van Rivierduinen, te Leidschendam.  
Correspondentieadres: J.P.A.M. Bogers, Veursestraatweg 185, 2264 EG Leidschendam.  
E-mail: j.bogers@ggzhaagstreek.nl.

## SUMMARY

**Clozapine and agranulocytosis: should treatment be continued? – J.P.A.M. Bogers –**  
*This article describes four patients using clozapine, with neutropenia. Clozapine-induced neutropenia can be one of three types: pseudo, benign or malignant. The malignant type can give cause for serious concern; in that case treatment with clozapine must be stopped. Pseudo-neutropenia and benign neutropenia, however, occur frequently. In these cases it is probably unnecessary to stop clozapine medication, particularly if clozapine is clearly indicated.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)8, 575-579]

**KEY WORDS** agranulocytosis, clozapine, neutropenia