

## Chemotherapie bij gebruik van clozapine; een verhoogde kans op agranulocytose?

A.R. VAN GOOL, M.T. VAN DER VELDEN, A.W. OOSTEN, E. VAN MEERTEN, W.M.A. VERHOEVEN, A.J.M. LOONEN

**SAMENVATTING** Bij een 37-jarige vrouw met baarmoederhalskanker werd een gecombineerde behandeling voorgesteld met chemotherapie en bestraling. Zij gebruikte echter tevens clozapine wegens schizofrenie. Zowel clozapine als chemotherapie kan leiden tot daling van het aantal witte bloedcellen en de vraag rees dan ook of clozapine veilig te combineren was met chemotherapie. Hypotheses over de mechanismen waardoor clozapine daling van het aantal witte bloedcellen geeft en gevalsbeschrijvingen over het combineren van chemotherapie en clozapine werden bestudeerd. Na het staken van het clozapinegebruik en het optreden van recidiefpsychose bij behandeling met risperidon werd besloten alleen radiotherapie te geven en de behandeling met clozapine te hervatten; de radiotherapie verliep zoals gepland en de psychose verbleekte.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)10, 673-678]

**TREFWOORDEN** agranulocytose, chemotherapie, clozapine

Clozapine kan effectief zijn bij de behandeling van psychosen die niet of onvoldoende op andere anti-psychotica reageren (Werkgroep Schizofrenie 2005; Schulte 2001). Clozapine geeft daarbij weliswaar nauwelijks extrapiramidale bewegingsstoornissen, maar heeft vele andere bijwerkingen, onder meer anticholinerge bijwerkingen (zoals tachycardie of obstipatie), verlaging van de prikkel drempel van de hersenen met als gevolg epileptische insulden, en toename van eetlust en gewicht. Daarnaast treedt bij ongeveer 1% van de gebruikers en vrijwel uitsluitend tijdens de eerste maanden van de behandeling agranulocytose op, gedefinieerd als een daling van het aantal neutrofiele granulocyten in het perifere bloed tot onder  $0,5 \times 10^9/l$  (Andersohn e.a. 2007; Atkin e.a. 1996). Hierbij kan de patiënt overlijden als gevolg van een bacteriële infectie. Frequentie controles van het bloedbeeld en onmiddellijk stoppen met het gebruik van clozapine als de bloedwaarden daartoe aanleiding geven, maken in dit opzicht vei-

lige behandeling met dit middel mogelijk (Atkin e.a. 1996).

Voor de behandeling van kanker kan men gebruikmaken van lokale (bijv. chirurgie of radiotherapie) en systemische therapie (bijv. chemotherapie of hormonale therapie). Vaak combineert men therapievormen. De opzet van behandeling is curatief (gericht op genezing) of palliatief (gericht op symptoomverlichting of levensverlenging). Chemotherapie is de behandeling van kanker met cytostatica, middelen die de celdeling remmen dan wel tot celdood leiden. Dit effect treedt niet alleen op bij tumorcellen, maar ook bij gezonde lichaamcellen en een veel voorkomende bijwerking is dan ook remming van de beenmergfunctie met onder meer kans op agranulocytose.

Dit roept de vraag op in hoeverre clozapine en chemotherapie veilig samen kunnen worden gegeven: de 1B-tekst van clozapine vermeldt zelfs dat het middel niet tegelijk mag worden gestart

met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze agranulocytose kunnen veroorzaken.

In dit artikel bespreken wij de situatie van een patiënte die langdurig clozapine gebruikte en bij wie chemotherapie als onderdeel van een behandeling voor kanker werd overwogen.

#### GEVALSBESCHRIJVING

Een vrouw van 37 jaar werd verwezen voor onderzoek en behandeling van een recent ontdekt cervixcarcinoom. Na een aantal jaren waarin zij psychotherapeutisch behandeld werd voor onder meer depressie- en angstklachten, werd zij tien jaar geleden voor het eerst psychiatrisch opgenomen wegens een psychose. Behandeling met zuclopentixol, risperidon en olanzapine was ineffectief of moest gestaakt worden vanwege extrapyramidale bijwerkingen. Na instelling op clozapine ging de psychose in remissie. Uiteindelijk werd als diagnose gesteld: schizofrenie van het paranoïde type. Na een verblijf op een resocialisatieafdeling kon patiënte in een beschermde woonvorm gaan wonen. Zij had bij een dosis van 150 mg per dag steeds adequate plasmaconcentraties clozapine; bij een recente meting was de clozapineconcentratie 513 µg/l en die van desmethylclozapine 185 µg/l. De concentraties leukocyten werden volgens protocol (de laatste 9 jaar maandelijks) bepaald en deze waren nooit verlaagd.

In de jaren na instelling op clozapine ontwikkelde zich bij patiënte een obsessieve-compulsieve stoornis, die gunstig reageerde op clomipramine. Recente plasmaconcentraties clomipramine en desmethylclomipramine waren resp. 117 µg/l en 32 µg/l. Ook kreeg zij obesitas (*body-mass index* (BMI): 35,5 kg/m<sup>2</sup>) en diabetes mellitus, die behandeld werd met metformine. Ondanks herhaalde voorlichting – in de richtlijn wordt geadviseerd tot 2 jaar na een eerste psychose medicatie te gebruiken, en er waren ernstige bijwerkingen ontstaan, zoals diabetes mellitus, overgewicht en mogelijk ook de dwangstoornis – durfde patiënte een geleidelijke afbouw van de clozapine of een switch naar een ander antipsychoticum niet aan.

Een onderzoek onder algehele anesthesie zou op korte termijn plaatsvinden en aangezien er waarschijnlijk een grote buikoperatie zou volgen, werd het gebruik van de clomipramine in overleg met de behandelend psychiater vast afgebouwd en beëindigd (Huysse e.a. 2006). Hierbij was mede een overweging dat de te verwachten postoperatieve problemen met de darmwerking verergerd zouden kunnen worden door de gecombineerde anticholinerge bijwerkingen van zowel clomipramine als clozapine (Kok e.a. 2007).

Echter, na het onderzoek onder algehele anesthesie achtte men de kans klein dat de tumor oncologisch radicaal verwijderd zou kunnen worden. Daarom werd gekozen voor een in opzet curatieve chemo-radiotherapie, bestaande uit 6 wekelijkse kuren cisplatine gelijktijdig met dagelijkse uitwendige radiotherapie gedurende een periode van 6 weken, gevolgd door 2 sessies inwendige bestraling (brachytherapie). Wat was de beste beslissing over de behandeling met clozapine?

#### LITERATUURONDERZOEK

*Interacties* Clozapine heeft een uitgebreid en ingewikkeld metabolisme, dat vooral via cytochrom P450 (CYP) 1A2 en 3A4 verloopt (Gerson & Meltzer 1992; Prior e.a. 1999). Het metabolisme van cisplatine is niet precies opgehelderd, maar het wordt voornamelijk renaal geklaard. Voor zover bekend vindt geen significante CYP-inductie of -remming plaats, zodat geen farmacokinetische interactie van cisplatine met clozapine te verwachten is doordat één van beide middelen de afbraak van de ander beïnvloedt.

*Gecombineerde behandeling* Chemo-radiotherapie met cisplatine in het bij patiënte geplande schema kan een leukopenie induceren: bij ongeveer een kwart van de patiënten treedt een daling van het aantal leukocyten met 1,0–2,0 x 10<sup>9</sup>/l op en bij 3% een daling onder 1,0 x 10<sup>9</sup>/l (Keys e.a. 1999). In de literatuur waren slechts acht, nogal eens summiere, gevalsbeschrijvingen van gecombineerde behandeling met chemothera-

pie en clozapine voorhanden (Goulet & Grignon 2008). Daarin leek de combinatie chemotherapie-clozapine niet te leiden tot extra hematologische problemen, met uitzondering van één casus (Rosenstock 2004). Bij deze patiënt bleef na afronding van de oncologische behandeling bestaande uit operatie, chemotherapie en bestraling, gedurende 6 maanden een verlaagd aantal neutrofiele granulocyten (neutropenie) aanwezig, maar niet zodanig dat van een agranulocytose gesproken kon worden. Het verdere beloop werd niet beschreven.

**Etiologie en pathogenese** In theorie zou kennis van het mechanisme van agranulocytose bij clozapinegebruik kunnen voorspellen of clozapine en chemotherapie een additief of zelfs synergistisch effect hebben op het ontstaan van agranulocytose. Deze kennis zou een argument kunnen opleveren om clozapine al of niet te blijven geven tijdens chemotherapie. Van de meeste chemotherapeutica is het werkingsmechanisme bekend. Ook in dit opzicht echter gaf de literatuur weinig houvast: het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de agranulocytose door clozapine is nog niet geheel opgehelderd.

Er is een aantal hypothesen, waarvan er één uitgaat van een verandering door (een metabooliet van) clozapine van de eiwitten van neutrofiele granulocyten. Als reactie hierop zouden cytotoxische antilichamen gemaakt worden (Guest e.a. 1998). Een andere hypothese betreft remming van de celdeling door clozapine of één van de metaboolieten van clozapine (Guest e.a. 1998). De recentste hypothese, waarvoor het meeste bewijs voorhanden lijkt, noemt activatie van processen die tot geprogrammeerde celdood (apoptose) leiden onder invloed van toegenomen oxidatieve stress in de granulocyt (Fehsel e.a. 2005; Palmblad e.a. 2001). Bij agranulocytose door clozapine zou daarbij mogelijk sprake zijn van ophoping van clozapine specifiek in neutrofiele granulocyten (Bergemann e.a. 2007), hetgeen misschien een uitlokkende factor is voor de bovengenoemde mechanismen. Verder zou mogelijk een verstoring in de cytokinehuishouding van belang zijn (Schuld e.a. 2004).

Wat betreft mogelijke genetische factoren is bekend dat sommige bevolkingsgroepen een hoger risico kennen (Gerson & Meltzer 1992; Munro e.a. 1999). Clozapine heeft voorts een complex metabolisme en sommigen veronderstellen dat agranulocytose bij gebruik van clozapine door een specifieke metabooliet veroorzaakt wordt (Gerson & Meltzer 1992). Indien de onderlinge verhouding van de verschillende metaboolieten per patiënt op basis van genetische factoren zou verschillen, zouden bepaalde individuen verhoogd kwetsbaar zijn. Ook polymorfismen in genen die betrokken zijn bij het immuunstelsel, bij geneesmiddelenafbraak en bij het opruimen van vrije zuurstofradicalen zouden een verhoogde gevoeligheid voor agranulocytose door clozapine met zich mee kunnen brengen (Fehsel e.a. 2005; Oustrosky e.a. 2003; Palmblad e.a. 2001).

Hogere leeftijd lijkt tot slot een risicofactor voor het ontstaan van agranulocytose bij gebruik van clozapine (Atkin e.a. 1996; Munro e.a. 1999).

#### VERVOLG GEVALSBESCHRIJVING

Aangezien over 4 dagen al gestart zou worden met chemotherapie, werd besloten het clozapinegebruik in hetzelfde tijdsbestek af te bouwen. Zekerheidshalve, omdat een recidiefpsychose zeker ten tijde van de geplande oncologische behandeling ongewenst was, werd risperidon voorgeschreven in opklimmende dosering tot 4 mg per dag. Bij deze afweging speelde behalve de onzekerheid óf clozapine veilig te combineren was met chemotherapie, ook de overweging dat er in de loop der jaren al meermalen met patiënte gesproken was over afbouw van de clozapine, aangezien het bij patiënte in feite om een eerste psychose was gegaan, zij al die tijd geen psychoses meer had gehad en er ernstige bijwerkingen waren ontstaan.

Eén week na de start van de chemo-radiotherapie echter, bij opname voor de tweede kuur chemotherapie, bleek patiënte ernstig paranoïdepsychotisch. Het behandelteam zag de volgende opties: (a) de chemo-radiotherapie geven zoals

gepland, (b) de chemo-radiotherapie geven en de clozapine hervatten, en (c) alleen radiotherapie geven en de clozapine hervatten.

De eerste mogelijkheid zou inhouden dat patiënte waarschijnlijk langdurig in een gesloten afdeling opgenomen zou moeten worden, gese-deerd, en misschien wel herhaald onder dwang behandeld; de tweede optie hield een risico op bloeddyscrasieën in. Aangezien radiotherapie de hoeksteen van deze behandeling is en de chemo-therapie gebruikt wordt om het effect van de radiotherapie te versterken (en niet direct zelf een antitumoreffect heeft in deze behandeling), werd voor de derde optie (radiotherapie alleen) gekozen. Hierbij werd de kans het grootst geacht dat patiënte de behandeling zou voltooien. Na her-nieuwde instelling op clozapine verbleekte de psy-chose snel. Patiënte doorliep de bestralingsbehan-deling goed. Een tiental maanden na de afronding van de behandeling kreeg patiënte obstipatie-klachten. Zij overleed uiteindelijk aan massale longembolieën. Bij obductie werd onder meer lymfadenopathie gevonden ten gevolge van metastasen van een adenocarcinoom uitgaande van een onbekende primaire tumor. Er was geen recidief van het cervixcarcinoom.

## BESPREKING

Eén van de dilemma's in situaties zoals bij de beschreven patiënte is dat gebruik van clozapine het de patiënt mogelijk maakt een intensieve oncologische behandeling dóór te maken, maar in elk geval in theorie ook risico's met zich meebrengt op ernstige bloedafwijkingen. Het is bovendien voorstelbaar dat er differentiaaldiagnostische proble-men ontstaan bij gelijktijdig gebruik van chemo-therapie en clozapine, bijvoorbeeld als het bloedbeeld zich ná de chemotherapie trager her-stelt dan verwacht.

Bij de afweging om bij beschreven patiënte clozapine te blijven geven ten tijde van de chemo-therapie hebben wij ons in eerste instantie afge-vraagd waarom processen die tot agranulocytose door clozapine leiden, en die bij deze patiënte tij-

dens negen jaar gebruik kennelijk niet actief geweest zijn, bij chemotherapie ineens wél zouden optreden. Bovendien treedt agranulocytose meestal op in het eerste half jaar van gebruik van clozapine (Atkin e.a. 1996). Echter, op grond van wat vermoed wordt over het mechanisme achter agranulocytose door clozapine zijn geen harde uit-spraken mogelijk.

Bij deze gevalsbeschrijving komt tevens de vraag op of het snel afbouwen van de clozapine op zichzelf geleid heeft tot een onttrekkingspsychose. Er is een tamelijk uitgebreide literatuur over de mogelijkheid dat abrupt stoppen van antipsycho-tica op zichzelf (dus los van het natuurlijke beloop van de psychotische stoornis) leidt tot psychoti-sche symptomen. Deze kunnen binnen dagen na het staken ontstaan (Moncrieff 2006).

De Stichting Farmaceutische Kengetallen analyseert het geneesmiddelengebruik van 80% van de Nederlandse openbare apotheken: in 2005 waren er daar rond 4000 gebruikers van clozapine geregistreerd, in 2006 waren dat er 7000. Het is aan-nemelijk dat deze registratie niet de gebruikers in justitiële en intramurale psychiatrische instellin-gen omvat. Gezien de grootte van de gebruikers-groep, de frequentie waarmee kanker voorkomt, en het gegeven dat chemotherapie deel uitmaakt van de behandeling van de meeste veel voorko-mende kankers, zullen dilemma's zoals bij de door ons beschreven patiënte zich waarschijnlijk vaker voordoen.

## CONCLUSIE

Helaas is er op grond van de literatuur geen uitsluitsel te geven over de beste handelswijze bij een patiënt die clozapine gebruikt en bij wie chemo-therapie overwogen wordt. Ons inziens is er geen absolute contra-indicatie en zal in iedere situatie samen met de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger een specifieke afweging gemaakt moeten worden. Aspecten zoals de risico's van een eventuele recidiefpsychose bij staken van clozapinegebruik (is bijvoorbeeld een eerdere psy-chose met gevaar gepaard gegaan?), het doel van de

oncologische behandeling (curatief of palliatief?), en de levensverwachting van de patiënt met of zonder oncologische behandeling dienen hierin meegewogen te worden.

## LITERATUUR

- Andersohn, F., Konzen, C., & Garbe, E. (2007). Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of Internal Medicine*, 146, 657-665.
- Atkin, K., Kendall, F., Gould, D., e.a. (1996). Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *The British Journal of Psychiatry*, 169, 483-488.
- Bergemann, N., Abu-Tair, F., Aderjan, R., e.a. (2007). High clozapine concentrations in leukocytes in a patient who developed leukopenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 1086-1071.
- Fehsel, K., Loeffler, S., Krieger, K., e.a. (2005). Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 419-426.
- Gerson, S.L., & Meltzer, H. (1992). Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety*, 7 (Suppl. 1), 17-25.
- Goulet, K., & Grignon, S. (2008). Case report: clozapine given in the context of chemotherapy for lung cancer. *Psycho-Oncology*, 17, 512-516.
- Guest, I., Sokoluk, B., MacCrimmon, J., e.a. (1998). Examination of possible toxic and immune mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Toxicology*, 131, 53-65.
- Huysse, F.J., Touw, D.J., Strack van Schijndel, R., e.a. (2006). Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics*, 47, 8-22.
- Keys, H.M., Bundy, B.N., Stehman, F.B., e.a. (1999). Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 340, 1154-1161.
- Kok, J.D.H., Tuinier, S., van der Heijden, F.M.M.A., e.a. (2007). Ileus tijdens onderhoudsbehandeling met clozapine. *Pharmaceutisch Weekblad*, 142, 22-24.
- Moncrieff, J. (2006). Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (super-sensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114, 3-13.
- Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C., e.a. (1999). Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 576-580.
- Oustrosky, O., Meged, S., Loewenthal, R., e.a. (2003). NQO2 gene is associated with clozapine-induced agranulocytosis. *Tissue Antigens*, 62, 483-491.
- Palmblad, J., Papadaki, H.A., & Eliopoulis, G. (2001). Acute and chronic neutropenias. What is new? *Journal of Internal Medicine*, 250, 476-491.
- Prior, T.I., Chue, P.S., Tibbo, P., e.a. (1999). Drug metabolism and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology*, 9, 301-309.
- Rosenstock, J. (2004). Clozapine therapy during cancer treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 175.
- Schuld, A., Hinze-Selch, D., & Pollmächer, T. (2004). Zytokinnetze bei Patienten mit Schizophrenie und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Erkrankung. *Nervenarzt*, 75, 215-226.
- Schulte, P.F.J. (2001). De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 715-720.
- Werkgroep Schizofrenie. (2005). *Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie*. Utrecht: Trimbo-instituut. <http://www.trimbos.nl>.

## AUTEURS

A.R. VAN GOOL is psychiater bij de Grote Rivieren te Dordrecht en is verbonden aan de afdeling psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

M.T. VAN DER VELDEN is psychiater bij het Delta Psychiatrisch Ziekenhuis te Poortugaal.

A.W. OOSTEN is internist-oncoloog in opleiding in het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

E. VAN MEERTEN is internist-oncoloog in het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

W.M.A. VERHOEVEN is zenuwarts en opleider bij het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie en is bijzonder hoogleraar psychiatrie bij het Erasmus MC te Rotterdam.

A.J.M. LOONEN is arts en klinisch farmacoloog bij het Delta Psychiatrisch Centrum te Poortugaal en is bijzonder hoogleraar farmacotherapie bij psychiatrische patiënten aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: dr. A.R. van Gool, De Grote Rivieren, Postbus 753, 3300 AT Dordrecht.

E-mail: a.vangool@erasmusmc.nl, a.v.gool@degroterivieren.nl.

Strijdige belangen: A.J.M. Loonen ontving honoraria van o.a. Organon, Bristol-Myers Squibb en Wyeth Pharmaceuticals voor voordrachten over o.a. antipsychotica.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-2-2008.

## SUMMARY

Chemotherapy during clozapine treatment. Increased risk of agranulocytosis? – A.R. Van Gool, M.T. van der Velden, A.W. Oosten, E. van Meerten, W.M.A. Verhoeven, A.J.M. Loonen –

*In a 37-year-old female, a combined treatment consisting of chemotherapy and radiation was considered for cervical cancer. However, she was using clozapine for the treatment of schizophrenia. As both clozapine and chemotherapy can induce decrease of white blood cell counts, we had to decide if clozapine and chemotherapy could be safely co-prescribed. Hypotheses concerning the mechanisms underlying clozapine-induced decrease of white blood cell counts and case reports on combining chemotherapy and clozapine are discussed. After cessation of clozapine the psychosis recurred despite treatment with risperidone. The decision was made to administer radiotherapy only and to reinstate the treatment with clozapine. The radiotherapy treatment went according to plan and the psychosis receded.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)10, 673-678]

**KEY WORDS** agranulocytosis, chemotherapy, clozapine