

Wat bewijst agranulocytose na 19 jaar clozapine- monotherapie?

Waarom dit onderzoek? Na acht fatale gevallen van agranulocytose in Finland werd clozapine wereldwijd van de markt gehaald. De herintroductie voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie ging gepaard met de verplichting om het aantal leukocyten te controleren: wekelijks gedurende de eerste 18 of 26 weken (in Europa resp. de VS). Daarna blijft maandelijkse leukocytencontrole verplicht voor de totale duur van de behandeling. Wij zagen een patiënt bij wie na zeer langdurige behandeling met clozapine agranulocytose ontstond.

Onderzoeksvraag Is de casus van deze patiënt een voorbeeld van zeer laat ontstane door clozapine veroorzaakte agranulocytose? Wat is de wetenschappelijke onderbouwing van de levenslange verplichting van leukocytencontrole bij clozapinegebruik?

Hoe werd dit onderzocht? In de wetenschappelijke literatuur onderzochten wij de incidentie van clozapinegerelateerde agranulocytose en gingen na of deze onderbouwing geeft aan de levenslang verplichte controle.

Belangrijkste resultaten De wetenschappelijke onderbouwing van de verplichte leukocytencontrole bleek mager te zijn (zie tabel 1). Er werden in totaal 17 gepubliceerde gevallen van door clozapine veroorzaakte agranulocytose na > 1 jaar behandeling gevonden: 12 betroffen patiënten met polyfarmacie en 5 met clozapine als monotherapie.

Land	< 18 weken	19-52 weken	> 52 weken
vs	3,39-6,93	0,37-0,40	0,11-0,39
Groot-Brittannië	20,4-24,8	1,16-1,52	0,31-0,59
Australië	8,27	2,17	0,52
Zuid-Korea	12,35	2,48	1,03

Casus Patiënt L, met de diagnose paranoïde schizofrenie, gebruikte clozapine sinds 1990 in een dosering van 250 mg/dag (plasma-spiegel 160 µg/l). Tot februari 2007 bleven de leukocytenwaarden boven $4,0 \times 10^9/l$. In februari 2007 zakten ze naar $3,7 \times 10^9/l$ en in februari 2009 zakten ze plotseling naar $2,5 \times 10^9/l$, om in april 2009 verder te zakken naar $1,9 \times 10^9/l$. In dezelfde week ontwikkelde zich bij patiënt een laryngitis met koorts tot 40,2°C en werd hij opgenomen. De hematoloog adviseerde het clozapinegebruik te stoppen en behandelde de laryngitis met feneticilline 500 mg daags. Een week na het stoppen van de clozapine steeg de leukocytenwaarde

naar $3,5 \times 10^9/l$ en in mei 2011 was deze uiteindelijk $5,9 \times 10^9/l$. De patiënt was toen inmiddels 2 jaar stabiel op 45 mg aripiprazol.

Consequenties voor de praktijk De paradoxale situatie doet zich voor dat, hoewel deze patiënt zijn leven waarschijnlijk (mede) te danken heeft aan de verplichting tot levenslange leukocytencontrole, wij desondanks afschaffing van deze verplichting bepleiten aangezien die niet *evidence-based* is. Het risico op agranulocytose bij voortgezette clozapinebehandeling (> 52 weken) is namelijk vrijwel even groot als dat bij andere antipsychotica, waarvoor deze verplichting niet bestaat.

LITERATUUR

Cohen D, Monden M. White blood cell monitoring during long-term clozapine treatment *Am J Psychiatry* 2013; 170: 366-9.

AUTEUR

DAN COHEN
d.cohen@ggz-nhn.nl