

Etniciteit en clozapine: wees bedacht op benigne etnische neutropenie

W.J.D.M. LAAN, D. RAMLAL

SAMENVATTING Agranulocytose is een zeer ernstige bijwerking van clozapine. Om deze reden zijn er in de Nederlandse richtlijn leukocyten- en neutrofielenwaarden afgesproken wanneer clozapinegebruik gestaakt dient te worden. Bij een Surinaams-Hindoestaanse jongeman zagen wij benigne etnische neutropenie. Ondanks een laag neutrofielengetal kon hij doorgaan met clozapinegebruik. Voor de praktijk is een aantal overwegingen belangrijk bij de interpretatie van de leukocyten- en neutrofielenwaarden bij clozapinegebruik.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)9, 829-833]

TREFWOORDEN agranulocytose, benigne etnische neutropenie, clozapine

Bij therapieresistente schizofrenie is clozapine het middel van keus (Mc Evoy e.a. 2006). In verband met het risico op het optreden van agranulocytose (neutrofielen getal $< 0,5 \times 10^9/l$) is hierbij strikte monitoring van het bloedbeeld noodzakelijk. Deze potentieel letale bijwerking komt in het eerste jaar bij circa 0,8% en in het eerste anderhalf jaar bij 0,91% van de patiënten voor. Het risico op neutropenie (neutrofielengetal $0,5-1,5 \times 10^9/l$) is ongeveer 3% (Alvir e.a. 1993). Na het eerste jaar van behandelen neemt het risico op agranulocytose af en komt in dezelfde orde van grootte te liggen als van sommige fenothiazines (Atkin e.a. 1996).

Om het risico op het ontstaan van een agranulocytose te beperken is in Nederland de clozapinerichtlijn opgesteld (Clozapine Plus Werkgroep 2010). Deze geeft aan om clozapine te staken indien het aantal leukocyten kleiner is dan $3,0 \times 10^9/l$ of het aantal neutrofielen kleiner is dan $1,5 \times 10^9/l$ (neutropenie). Wanneer men zich strikt aan deze grenzen houdt, kan ten onrechte een goede behandeling aan patiënten onthouden worden. Zo'n situatie kan ontstaan in geval van benigne etni-

sche neutropenie. We beschrijven een patiënt bij wie dit het geval was.

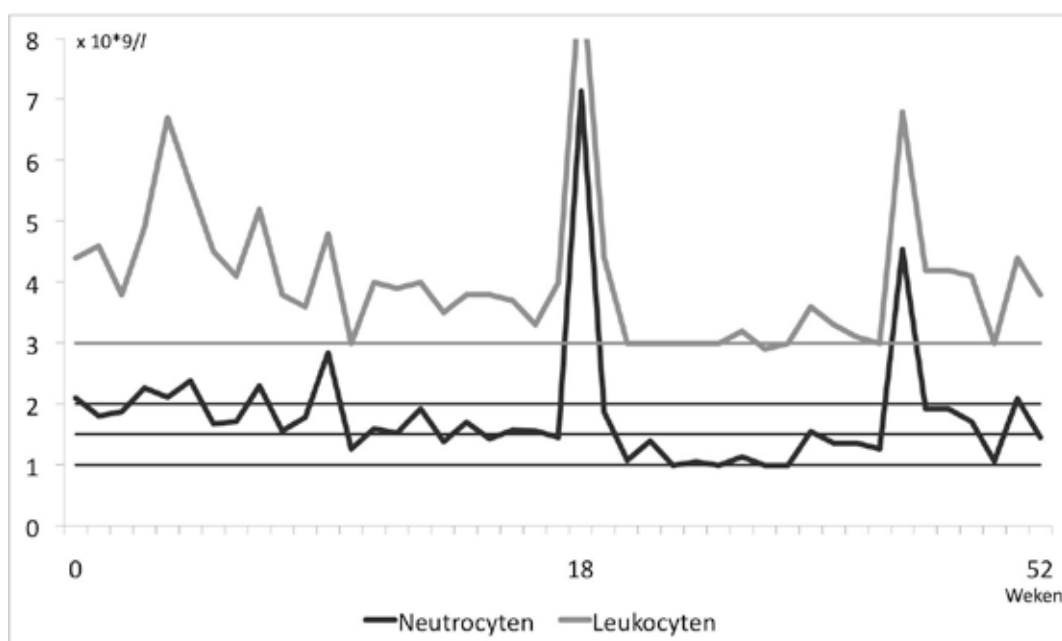
GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, was een 19-jarige jongeman van Surinaams-Hindoestaanse afkomst met schizofrenie van het paranoïde type, die in ons centrum werd behandeld. Uitgangsbloedonderzoek (voor start medicatie) liet een leukocytengetal van $4,4 \times 10^9/l$ en neutrofielengetal van $2,1 \times 10^9/l$ zien.

Medicamenteuze behandelingen met een atypisch en een klassiek antipsychoticum hadden beide onvoldoende effect. Patiënt werd ingesteld op clozapine met een gunstig effect op de psychotische symptomen en functioneren.

Gedurende de instelling op clozapine was er bij herhaling sprake van dalende leukocyten- en neutrofielengetallen die zich telkens in enkele dagen weer herstelden. In de eerste 18 weken varieerde het aantal neutrofielen tussen de $1,27 \times 10^9/l$ en $2,84 \times 10^9/l$. In de periode hierna was nog regelmatig sprake van lage neutrofielengetallen (tot

FIGUUR 1 De laboratoriumuitslagen bij patiënt A na het starten van het clozapinegebruik



$0,99 \times 10^9/l$) en eenmaal sprake van een leukocytengetal van $2,9 \times 10^9/l$. Ook nu herstelden deze waarden zich spontaan, zonder dat zich tekenen van een zich ontwikkelende infectie voordeden. Ook in de jaren hierna bleef met name het neutrofielengetal laag, zonder dat een agranulocytose ontstond. Patiënt gebruikte gedurende de gehele periode geen comedicaatie en kon clozapine blijven gebruiken. De laboratoriumuitslagen na het starten van het clozapinegebruik van patiënt worden weergegeven in figuur 1.

DISCUSSIE

Normaalwaarden en benigne etnische neutropenie

De normaalwaarden voor leukocyten en neutrofielen zijn gebaseerd op de westerse blanke populatie. Bij verschillende etnische bevolkingsgroepen kunnen echter van nature lage leukocyten- en neutrofielenaantallen voorkomen en daarmee zou de definiëring van leuko-neutropenie anders moeten zijn. In hun onderzoek vonden Atkin e.a. (1996) dat patiënten van Afrikaanse of

Afro-Caribische afkomst een verhoogd risico hadden op neutropenie vergeleken met de gehele populatie, terwijl bij geen enkele etnische groep een grotere kans op agranulocytose werd gevonden. Ook bij andere bevolkingspopulaties is een van nature laag neutrofielengetal gevonden (Haddy e.a. 1999; Papadaki e.a. 1999).

Dit van nature lage neutrofielengetal wordt benigne etnische neutropenie (BEN) genoemd. Bij BEN zijn mensen volkomen gezond met een normaal beenmerg en hebben geen verhoogd infectierisico. BEN komt bij 25-50% van de personen van Afrikaanse afkomst voor en is vaak familiair (Rippey 1967). De oorzaak van BEN is onbekend, waarschijnlijk spelen genetische factoren een rol (Reich e.a. 2009). Hoe dit echter een lager aantal neutrofielen veroorzaakt, is onopgehelderd.

Indien geen rekening gehouden wordt met het voorkomen van BEN, kan dit het risico van voortijdig stoppen van clozapine en daarmee onderbehandeling inhouden (Bray 2008). In 2002 is voor patiënten met BEN in het Verenigd Koninkrijk de richtlijn aangepast: stoppen met clozapine bij leukocytengetal $< 2,5 \times 10^9/l$ en neutrofielen-

getal $< 1,0 \times 10^9/l$ (Mallinger e.a. 2006). In de Nederlandse clozapinerichtlijn hanteert men nog steeds bij het starten van clozapine de ondergrens van $3,5 \times 10^9/l$ voor de leukocyten en van $2,0 \times 10^9/l$ voor de neutrofielen, terwijl de normale ondergrens voor de neutrofielen voor Nederland al op $1,5 \times 10^9/l$ is gesteld.

Voor patiënten met BEN wordt geadviseerd om in overleg met de internist/hematoloog een lagere ondergrens bij het starten en stoppen van het clozapinegebruik aan te houden. Verder blijkt dat het risico op infectie bij neutrofielenwaarde van $1,0-1,5 \times 10^9/l$ niet verhoogd is en dat het bij $0,5-1,0 \times 10^9/l$ licht verhoogd is. Dit risico is significant verhoogd indien het neutrofielenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$ is. In de hemato-oncologie wordt als grens van het neutrofielengetal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ gehanteerd om patiënten na een chemotherapie te ontslaan (Hsieh e.a. 2010).

Overwegingen voor de praktijk

Voor de praktijk is een aantal overwegingen bij de interpretatie van de leukocyten en neutrofielengetallen van belang. Naast BEN als oorzaak van lage neutrofielenaantallen kan ook clozapine zelf voorbijgaande veranderingen in het witte bloedbeeld veroorzaken, zoals een voorbijgaande neutropenie (Hummer e.a. 1994).

Ook gelijktijdig gebruik van verschillende medicijnen kan leiden tot een daling van het neu-

trofielengetal. Dit is bijvoorbeeld beschreven bij fenothiazines en carbamazepine (Pisciotta 1978), bij gebruik van antipsychotica van de tweede generatie (Rettenbacher e.a. 2010) en bij gebruik van analgetica zoals ibuprofen en indomethazine (Mamus e.a. 1986). Men dient dus alert te zijn op comedatie als oorzaak van de neutropenie.

Onderscheid tussen de verschillende genoemde oorzaken is niet eenvoudig. In de literatuur zijn wel verbanden gevonden die richting kunnen geven in het beleid clozapine al dan niet te staken. Tabel 1 geeft een overzicht van de gevonden relaties tussen de leukocyten- en neutrofielenwaarden met BEN, met een voorbijgaande daling door het clozapinegebruik en het ontstaan van agranulocytose ten gevolge van clozapine.

VERVOLG GEVALSBESCHRIJVING

Onze patiënt gebruikte naast de clozapine geen medicatie die ook een daling van het neutrofielengetal kon veroorzaken. Ook waren er geen andere oorzaken aan te wijzen. In de beslissing om bij hem clozapine al dan niet te staken dienden wij onderscheid te maken tussen agranulocytose ten gevolge van clozapinegebruik, voorbijgaande neutropenie bij clozapinegebruik en het bestaan van benigne etnische neutropenie.

Patiënt had een relatief lage uitgangswaarde van het neutrofielengetal en had meerdere dalingen onder de $1,5 \times 10^9/l$ met herstel. Ook na de eer-

TABEL 1 Overzicht van gevonden relaties tussen leukocyten- en neutrofielenwaarden met benigne etnische neutropenie (BEN), met voorbijgaande daling en agranulocytose door clozapinegebruik

Samenhang met	1ste auteur, jaar	BEN	Voorbijgaande daling bij clozapinegebruik	Agranulocytose bij clozapinegebruik
Lage basiswaarde leukocyten/neutrofielen	Atkin, 1996	+	-	-
Piek ($> 15\%$) voor daling	Alvir 1995	-	-	+
Herstel in enkele dagen	Hummer 1994	+	+(gem. 1,4 week)	-
Meerdere dalingen en herstel		+		-
Aziatische etniciteit	Munro 1996			+(vergeleken met blanken)
Negroïde etniciteit	Atkin, 1996	+		
Verhoogd risico voor vrouwen	Alvir 1995	-		+
Hogere leeftijd	Atkin, 1996; Alvir 1995	-		+
Familiair voorkomen	Peacock 1994	+		-
Periode instelling 6-18 weken (grootste risico)	Haddy 1999	-	-(vanaf 1ste week)	+

ste 18 weken kwam dit voor. Dit wees niet in de richting van een zich ontwikkelende agranulocytose.

Familiair voorkomen is bekend bij BEN (Peacock e.a. 1994). De zus van patiënt, die ook in behandeling kwam wegens een psychose, bleek eveneens lage neutrofielengetallen te hebben. Zij werd uiteindelijk ook ingesteld op clozapine, met eenzelfde beloop in neutrofielen- en leukocytenaantallen als haar broer.

Aangezien de dalingen ook na het eerste jaar na de start van de clozapine bij patiënt bleven voorkomen, was een benigne voorbijgaande neutropenie ten gevolge van clozapinegebruik niet waarschijnlijk. Omdat patiënt geen voorgeschiedenis had van acute of chronische infecties en geen andere afwijkingen in de hematologische bepalingen had, concludeerden wij dat het ging om een benigne etnische neutropenie.

PRAKTIJKADVIEZEN

We kunnen een aantal adviezen geven voor de praktijk. Naast de algemeen geldende voorzorgen en voorlichting aan de patiënt en diens familie dient men bij de somatische anamnese ook te vragen naar tekenen van recidiverende infecties. Als er sprake is van een laag neutrofielengetal voor de start, kan dit wijzen op het bestaan van BEN. Ook het beloop van de neutrofielengetallen en de duur van het clozapine gebruik is belangrijk in de beoordeling al dan niet te stoppen met clozapine. Comedicatie verdient gedurende het gebruik van clozapine continu aandacht.

Zeker indien er aanwijzingen zijn voor BEN, hoeft men niet gelijk bij een neutrofielengetal tussen $1,0$ en $1,5 \times 10^9/l$ te stoppen met de clozapinebehandeling, maar kan men deze voortzetten met frequente controles. Deze waarden verhogen de kans op een infectie niet. Daarom pleiten wij voor het goed documenteren van BEN en een lagere grens voor het staken van het clozapinegebruik bij BEN. Wij stellen voor, conform de richtlijnen in het Verenigd Koninkrijk, de grens voor het staken van het clozapinegebruik te stellen op $2,5 \times 10^9/l$

voor leukocyten en $1,0 \times 10^9/l$ voor de neutrofielen (Mallinger e.a. 2006). Bij BEN kunnen echter ook waarden beneden deze grens voorkomen. In deze situaties is overleg met een hematoloog onontbeerlijk.

LITERATUUR

- Alvir JM, Lieberman PH, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine Induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United states. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-7.
- Atkin K, Kendall FC, Gould D, Freeman H, Lieberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 483-8.
- Bray A. Ethnic neutropenia and clozapine. *Aust NZ J Psychiatry* 2008; 42: 342-5.
- Clozapine Plus Werkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine. 2010. <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/pages/richt.html>
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, e.a. Effectiveness of clozapine vs olanzapine, quetiapine and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 600-10.
- Haddy T, Rana S, Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin med.* 1999; 133: 15-22.
- Hsieh MM, Tisdale JF, Rodgers G, Young NS, Trimble EL, Little Richard F. Neutrophil count in African Americans: lowering the target cutoff to initiate or resume chemotherapy? *J Clin Oncol* 2010; 28: 1633-7.
- Hummer M, Kurz M, Barnas C, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine-induced transient white blood count disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 429-32.
- Mallinger JB, Lamberti JS. Clozapine- should race affect prescribing guidelines? *Schizophr Res* 2006; 83: 107-8.
- Mamus SW, Burton JD, Groat JD, Schulte DA, Lobell M, Zanjani ED. Ibuprofen-associated pure white-cell aplasia. *N Engl J Med* 1986; 314: 624-5.
- Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 576-80.

- Papadaki HA, Xylouri I, Coulocheri S, Kalmanti M, Kadosh A, Eliopoulos GD. Prevalence of chronic neutropenia of adults among an apparently healthy population living on the island of Crete. *Ann. Hematol* 1999; 78: 293-7.
- Peacock L, Jes G. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 44-9.
- Pisciotta V. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs*. 1978; 15: 132-43.
- Reich D, Nalls MA, Kao WHL, Akyzbekova EL, Tandon A, Patterson N, et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* 5: e1000360. doi: 10.1371/journal.pgen.1000360.
- Rettenbacher MA, Hofer A, Kemmler G, Fleischhacker WW. Neutropenia induced by second generation antipsychotics: a prospective investigation. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 41-4.
- Ripley JJ. Leucopenia in West Indians and Africans. *Lancet* 1967; 2: 44.

AUTEURS

WINFRIED J.D.M. LAAN, psychiater, Parnassia, Centrum Eerste Psychose, Den Haag.

ANAND RAMLAL, internist, Parnassia Bavo Groep, Den Haag.

Correspondentieadres: Winfried J.D.M. Laan, Parnassia, Centrum Eerste Psychose, Lijnbaan 4, 2512 VA Den Haag.

E-mail: w.laan@parnassia.nl

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-1-2012.

SUMMARY

A case study; ethnicity and clozapine, a risky combination? – W.J.D.M. Laan, D. Ramlal – Agranulocytosis is a very serious side-effect of treatment with clozapine. For this reason, the Dutch guidelines state the specific values of leukocyte and neutrophil counts at which treatment with clozapine should be discontinued. We focus on a patient with a benign ethnic neutropenia who, despite a low neutrophil count, was allowed to continue taking clozapine. We discuss a number of important practical considerations that can affect the way in which leukocyte and neutrophil counts are interpreted in relation to the use of clozapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)9, 829-833]

KEY WORDS agranulocytosis, benign ethnic neutropenia, clozapine