

Koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerkingen van clozapine

J. VINK

SAMENVATTING Er wordt een patiënt beschreven die bij het instellen op clozapine tot tweemaal toe koorts, leukocytose en een verhoogde bezinking ontwikkelde. Een infectie of een maligne neurolepticasyndroom kon worden uitgesloten. Patiënt werd ten slotte succesvol ingesteld op clozapine. Enige literatuur wordt besproken waarin soortgelijke bijwerkingen worden beschreven. Het is belangrijk om te differentiëren tussen gevaarlijke en niet-gevaarlijke bijwerkingen van clozapine. Zo kan worden voorkomen dat aan patiënten onnodig een behandeling met clozapine wordt onthouden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 2, 121-125]

TREFWOORDEN bijwerkingen, clozapine, koorts, leukocytose

Bij de behandeling van patiënten met therapieresistente schizofrenie, maar ook bij patiënten met een niet-therapieresistente vorm van schizofrenie, is clozapine effectiever dan de conventionele neuroleptica (Wahlbeck e.a. 1999). De beperkingen bij het gebruik zijn gelegen in de bijwerkingen, waarvan agranulocytose de meest bekende is. Vanwege de mogelijk fatale gevolgen is het advies om in de eerste achttien weken van de behandeling wekelijks en daarna maandelijks het aantal leukocyten en de differentiatie te bepalen. Gelukkig is deze bijwerking relatief zeldzaam. Naber e.a. (1992) zagen bij 480 met clozapine behandelde patiënten twee gevallen van voorbijgaande leukopenie en geen gevallen van agranulocytose. Maar volgens Moleman e.a. (1998) zou agranulocytose zich toch bij circa 1% van de patiënten voordoen. Young e.a. (1998) meldden dat de bijwerking zich in de vs tot begin 1996 464 keer voordeed met in dertien gevallen een fatale afloop.

Minder bekend is dat in de beginfase van het instellen op clozapine zich koorts kan voor-

doen met juist een verhoging van het leukocytengetal.

Beschreven wordt een patiënt die direct na het begin van de behandeling met clozapine koorts ontwikkelde, die gepaard ging met leukocytose en verhoging van de bezinkingsnelheid van de erythrocyten (BSE). Eenzelfde reactie volgde na verhoging van de dosering, maar na een tweede dosisverhoging bleef deze reactie uit. Daarna wordt kort enige literatuur besproken waarin soortgelijke bijwerkingen worden beschreven. Deze blijken in veel gevallen voorbijgaand van aard te zijn. Een recente publicatie geeft echter wel aanleiding tot aanscherping van het advies ten aanzien van het onderzoek dat nodig is om meer ernstige bijwerkingen uit te sluiten.

CASUS

Patiënt A, een 35-jarige man, werd opgenomen vanwege toenemende verwardheid na het overlijden van zijn moeder. Er bestond een flori-

de psychotisch beeld met wanen en hallucinaties. In de afgelopen tien jaar was patiënt meermalen opgenomen met een psychotische decompensatie. In de loop der jaren werd hij behandeld met zuclopentixol en flufenazine in tabletvorm, later met flufenazinedecanoaat. Bij opname bestond de medicatie uit perfenazine-enanthaat 150 mg per twee weken.

Omdat patiënt bij de behandeling met deze middelen steeds veel bijwerkingen had vertoond, werd overgegaan op clozapine. Op de avond na de eerste gift van 50 mg ontwikkelde zich een temperatuurstijging tot 39,4 °C. De volgende ochtend bleek het aantal leukocyten te zijn gestegen van 5,7 naar 12,9 x 10⁹/l, met in de differentiatie een verhoogd aantal segmentkernigen. De BSE was gestegen van 4 mm voor begin van de behandeling naar 27 mm/uur. Het creatine-kinase was met 66 u/l normaal. De temperatuur bleek inmiddels gedaald tot 37,8 °C en daalde in de loop van de dag verder tot normale waarden. Overwogen werd de behandeling met clozapine te staken, maar gezien het verhoogde aantal leukocyten werd besloten de dosering te handhaven op 50 mg per dag onder geregelde controle van de leukocyten. Voorts werd lichamenlijk onderzoek verricht, waarbij geen afwijkingen werden vastgesteld die een verklaring konden bieden voor de bevindingen. Er waren met name geen aanwijzingen voor een maligne neurolepticasyndroom. In de dagen hierna bleef de patiënt koortsvrij. Na drie dagen was de BSE gedaald tot 15 mm en het aantal leukocyten genormaliseerd tot 4,9 x 10⁹/l. Na een week, bij lichamenlijk onveranderd goede toestand van de patiënt, werd besloten de dosering clozapine te verhogen naar 100 mg per dag. Nu ontwikkelde zich een beeld van algemene malaise met wisselende temperatuurstijgingen tot 39,6 °C als hoogst gemeten waarde, dat ongeveer een week aanhield. De BSE liep op tot 46 mm/uur en het aantal leukocyten tot 11,3. Opmerkelijk is dat in de differentiatie nu niet het aantal segmentkernigen, maar wel het aantal eosinofielen was verhoogd. Twee weken na verhoging van de dosering waren deze waar-

den weer gedaald tot 16 mm en 7,6 x 10⁹/l. Hernieuwd lichamenlijk onderzoek en uitgebreid laboratoriumonderzoek leverden geen bevindingen van belang op. Helaas werd verzuimd tijdens een koortspiek een bloedkweek af te nemen.

Na een koortsvrije periode van een week werd de clozapinedosering verhoogd tot 125 mg per dag. Een reactie bleef nu uit. Patiënt had geen klachten en de temperatuur bleef normaal. De BSE bleef steeds ongeveer 10 mm en het aantal leukocyten stabiliseerde zich rond een waarde van 6 x 10⁹/l. Zonder verdere problemen kon de dosering van clozapine worden verhoogd tot 300 mg per dag, waarbij een spiegel van 383 ug/l werd bereikt. Daarbij liet de patiënt in de eerste weken van de behandeling een duidelijke verbetering zien in zijn psychiatrische toestand.

Gezien het uitblijven van temperatuursverhoging, het ontbreken van andere aanwijzingen voor een infectie of een andere lichamenlijke ziekte en het ontbreken van aanwijzingen voor een maligne neurolepticasyndroom werd geconcludeerd tot een voorbijgaande allergische reactie op clozapine als meest waarschijnlijke oorzaak van de klachten.

BESPREKING

In de literatuur over bijwerkingen van clozapine wordt in het algemeen aan de door patiënt vertoonde verschijnselen niet veel aandacht geschonken. Het genoemde overzichtsartikel van Young e.a. (1998) noemt koorts als een goedaardige bijwerking, die zich bij 5% van de patiënten in het begin van de behandeling zou voordoen. Leukocytose wordt in het artikel niet besproken.

Toch zijn er meer gegevens beschikbaar. Naber e.a. (1992) analyseerden retrospectief de data van 480 patiënten die voor het eerst met clozapine werden behandeld. Koorts als bijwerking werd gezien in 8,8% van de gevallen, maar was slechts in 0,9% van de gevallen aanleiding de behandeling te staken. Leukocytose deed zich voor in 13,5% van de gevallen, maar was in geen enkel geval reden voor beëindiging van de

behandeling. In het algemeen werden relatief veel bijwerkingen gezien, maar deze konden vaak worden opgevangen door verlaging van de dosering of tijdelijk staken van het middel.

Hummer e.a. beschreven in 1994 de hematologische veranderingen van 68 patiënten die voor het eerst met clozapine werden behandeld. 40,9% van hen vertoonde leukocytose in de eerste weken van de behandeling. Eén patiënt ontwikkelde een chronische leukocytose. Voorbijgaande eosinofilie werd gezien bij 29 van de 68 patiënten. Er was geen relatie tussen genoemde bevindingen en de plasmaspiegels van clozapine of met comedicaatie. Over koorts spreken de auteurs niet.

Nitenson e.a. (1995) gaven een kort verslag van een retrospectief onderzoek juist naar het voorkomen van koorts bij 51 patiënten die werden ingesteld op clozapine. Dertien van de 51 patiënten ontwikkelden rondom de twaalfde dag koorts, die gemiddeld 2,6 dagen aanhield. Twee patiënten die eerder een maligne neurolepticasyndroom hadden doorgemaakt, hoorden niet bij deze groep. Ook was er geen relatie te leggen met andere factoren zoals leeftijd, geslacht, clozapinedosis of comedicaatie. Bij alle dertien patiënten kon na een korte onderbreking de behandeling met clozapine zonder problemen worden hervat. De auteurs adviseren lichamelijk onderzoek, bloed- en urineonderzoek bij patiënten die tijdens het instellen op clozapine koorts ontwikkelen. x-thorax en bloedkweken dienen op klinische indicatie te worden verricht. Creatine-kinase dient te worden bepaald; bij verdenking van het maligne neurolepticasyndroom dient clozapine te worden gestaakt. De auteurs vermeldten niet of de patiënten met koorts ook veranderingen vertoonden in de aantallen leukocyten.

Dan zijn er in de literatuur nog enkele casuïstische mededelingen. Druss & Mazure (1993) beschreven een patiënt die elf dagen na het begin van de behandeling met clozapine diarree en koorts ontwikkelde. Het aantal leukocyten bleef normaal, maar er was wel een linksverschuiving. Later kon ook een eosinofilie worden

vastgesteld. Uitgebreid onderzoek leverde geen infectiebron op. Er werd geconcludeerd tot een benigne allergische reactie op clozapine. Nadat de verschijnselen waren verdwenen, werd de behandeling met clozapine hervat zonder dat zich opnieuw bijwerkingen voordeden gedurende een follow-up van een jaar. Patterson & Jennings (1993) beschreven een patiënt die vanaf de twaalfde dag na aanvang van de behandeling met clozapine koortspieken vertoonde, die gepaard gingen met heftige diarree en braken. Uitgebreid onderzoek naar een infectieuze oorzaak leverde niets op. Clozapine werd gestaakt en na het verdwijnen van de klachten hervat, waarop de patiënt binnen 36 uur dezelfde symptomen ontwikkelde. Hierop werd definitief van behandeling met clozapine afgezien. Trémeau e.a. (1997) beschreven drie patiënten met een voorbijgaande periode van piekende koorts en verhoging van het aantal neutrofiele granulocyten, ontstaan 8 tot 21 dagen na aanvang van behandeling met clozapine. Ook vertoonden zij gastro-intestinale klachten. Twee patiënten konden toch succesvol op clozapine worden ingesteld; één patiënt weigerde een nieuwe behandeling.

Aldus leek tot voor kort de literatuur met betrekking tot koorts met een normaal of verhoogd aantal leukocyten bij instellen op clozapine vooral geruststellend te zijn. Zeer recent werd dit beeld echter genuanceerd door een publicatie van Kilian e.a. (1999). Zij beschreven vijftien gevallen van myocarditis en acht van cardiomyopathie, die zich voordeden in een serie van achttien Australische patiënten die werden ingesteld op clozapine. Zes patiënten overleden. De gegevens werden retrospectief verzameld via het bestand van de Australische Adverse Drug Reactions Advisory Committee, maar alleen de gevallen die goed konden worden gedocumenteerd, werden beschreven. De klachten ontstonden gemiddeld vijftien dagen na begin van het gebruik van clozapine. Bij drie van de vijf gevallen van overlijden door myocarditis werd bij autopsie een eosinofiele ontstekingsreactie in het myocard vastgesteld. Tot nu toe waren er slechts

enkele casuïstische mededelingen van deze bijwerking. Ook werd myocarditis in een groot Amerikaans onderzoek naar overlijden in relatie tot clozapine helemaal niet genoemd. Kilian e.a. veronderstellen onderrapportage als oorzaak hiervan. Zij concluderen dat er bij instellen op clozapine mogelijk een kans van 1:500 bestaat op myocarditis als vorm van geneesmiddelenovergevoeligheid.

In het algemeen noemen auteurs een allergische reactie op clozapine als waarschijnlijke oorzaak van de klachten of zij laten het oorzakelijk mechanisme onbesproken. Mogelijke genetische en toxische factoren worden genoemd door Hummer e.a. (1994). Trémeau e.a. (1997) noemen als oorzaak van de koortspieken een mogelijke verstoring van de centrale thermoregulatie door clozapine. Duidelijk is dat op dit punt verder onderzoek nodig is.

De schaarse literatuur, wisselend in de beschrijvingen van de precieze klachten, laat toch voorlopig de volgende conclusie toe. Koorts en leukocytose, gepaard gaand met verhoging van het aantal neutrofiele of het aantal eosinofiele granulocyten, zijn geregeld voorkomende bijwerkingen in het begin van de behandeling met clozapine. Dat ook de BSE daarbij is verhoogd wordt niet beschreven, maar het is aannemelijk dat dit in veel gevallen toch ook zo is geweest. De klachten houden meestal enkele dagen aan, maar zijn voorbijgaand van aard en geen beletsel om de patiënt succesvol op clozapine in te stellen. Het recente artikel van Kilian e.a. geeft aanleiding hierbij te stellen dat onderzoek naar myocarditis dient te worden verricht en dat bij aanwijzingen daarvoor clozapine moet worden gestaakt. Omdat de klachten en symptomen bij myocarditis vaak weinig specifiek zijn, zal daarvoor, behalve een lichamelijk onderzoek, het maken van een elektrocardiogram en een echografie van het hart noodzakelijk zijn.

Onderzoek naar myocarditis is bij de bovenbeschreven patiënt tijdens de periode met koorts,

ruim voor de laatstgenoemde publicatie, achterwege gebleven. In de sindsdien verlopen negen maanden heeft hij echter geen klachten ontwikkeld die daarop wijzen. Een onlangs gemaakt elektrocardiogram bleek normaal. Echografie van het hart zal nog worden verricht.

Patiënt past daarmee in grote lijnen in het beeld dat uit de overige literatuur naar voren komt. Het enige zeer opmerkelijke aspect aan dit ziektegeval is het onmiddellijk optreden van de klachten na de eerste dosis clozapine. Alle in de literatuur beschreven patiënten ontwikkelden de klachten één tot drie weken na het begin van de behandeling. Een verklaring hiervoor is niet te geven, tenzij men veronderstelt dat de patiënt eerder met clozapine werd behandeld. Hiervoor zijn echter geen aanwijzingen.

CONCLUSIE

Koorts en algemene malaise in het begin van de behandeling met clozapine kunnen een aanwijzing zijn voor het ontstaan van leukopenie of agranulocytose of ook van een maligne neurolepticasyndroom. Het is echter belangrijk vast te stellen dat dit lang niet altijd het geval hoeft te zijn. Zonder uitstel dienen leukocyten en creatine-kinase te worden bepaald en moet lichamelijk onderzoek worden verricht. Bij een normaal of verhoogd aantal leukocyten en het ontbreken van aanwijzingen voor een lichamelijke ziekte kan worden afgewacht en de behandeling met clozapine, al dan niet met een korte onderbreking, worden voortgezet. Voorwaarde is daarbij dat ook het bestaan van een myocarditis is uitgesloten. Vanzelfsprekend moeten verder geregelde controles van het aantal leukocyten worden verricht.

De naar verhouding grote effectiviteit van clozapine bij schizofrenie maakt het belangrijk om niet onnodig behandelingen met dit middel af te breken.

LITERATUUR

- Druss, B.G., & Mazure, C.M. (1993). Transient fever and hematologic abnormalities during clozapine use. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 155-156.
- Hummer, M., Kurz, M., Barnas, C., e.a. (1994). Clozapine-induced transient white blood count disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 429-432.
- Kilian, J.G., Kerr, K., & Celermajer, D.S. (1999). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *The Lancet*, 354, 1841-1845.
- Moleman, P. (1998). *Praktische psychofarmacologie* (derde druk). Bohn Stafleu Van Loghum.
- Naber, D., Holzbach, R., Perro, C., e.a. (1992). Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *British Journal of Psychiatry*, 160 (suppl. 17), 54-59.
- Nitenson, N.C., Kando, J.C., Frankenburg, F.R., e.a. (1995). Fever associated with clozapine administration. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1102.
- Patterson, B.D., & Jennings, J.L. (1993). Spiking fever and profuse diarrhea with clozapine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1126.
- Trémeau, F., Clark, S.C., Printz, D., e.a. (1997). Spiking fevers with clozapine treatment. *Clinical Neuropharmacology*, 20, 168-170.
- Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., e.a. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, 156, 990-999.
- Young, C.R., Bowers, M.B., & Mazure, C.M. (1998). Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 381-390.

J. VINK is psychiater.

Correspondentieadres: Psychiatrisch Ziekenhuis Duin en Bosch, Postbus 305, 1900 AH Castricum.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-8-1999.

SUMMARY Fever and leukocytosis as transient adverse effects of clozapine – J. Vink – A patient is described who after initiation of treatment with clozapine had twice a period of some days with fever, leukocytosis and elevated sedimentation rate. An infection or malignant neuroleptic syndrome could be excluded. The patient was eventually successfully treated with clozapine. Some literature concerning these adverse effects is discussed. It is important to differentiate between dangerous and transient non-dangerous adverse effects of clozapine, so that treatment is not stopped unnecessarily.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 2, 121-125]

KEYWORDS clozapine, fever, leukocytosis, side-effects