

Clozapinescreening: leukocytenbepaling volstaat niet meer

D. COHEN, CLOZAPINEPLUSWERKGROEP

SAMENVATTING Clozapine is een effectief antipsychoticum bij therapieresistente schizofrenie. Verplichte screening van leukocyten is een veiligheidsmaatregel voor vroegtijdige detectie van door clozapine veroorzaakte agranulocytose. Standaardscreening op twee andere potentieel letale bijwerkingen, diabetische ketoacidose of gastro-intestinale hypomotiliteit, is niet gangbaar. De vraag of dit terecht is, wordt besproken door vergelijking van de kans op het optreden van en overlijden aan deze drie bijwerkingen. De conclusie luidt dat screening op alle drie de bijwerkingen gerechtvaardigd is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)11, 785-790]

TREFWOORDEN agranulocytose, bijwerkingen, clozapine, diabetische ketoacidose, gastro-intestinale hypomotiliteit, screening

De introductie van clozapine in Finland (1975) verliep rampzalig: bij 18 patiënten ontwikkelden zich hematologische afwijkingen, bij 9 patiënten met een fatale afloop, van wie er 8 zeker aan agranulocytose overleden. Hierna werd clozapine van de markt gehaald, nationaal (Idänpään-Heikkilä e.a. 1975) en internationaal. Nadat het superieure effect van clozapine voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie in dubbelblind vergelijkend onderzoek was aangetoond (Kane e.a. 1988), kwam clozapine weer op de markt, met verplichte wekelijkse leukocytencontrole gedurende 18 (Europa; zie: EMEA) of 26 weken (VS; zie FDA). Het superieure effect van clozapine werd nadien, ook in vergelijking met atypische antipsychotica, in diverse onderzoeken bevestigd (McEvoy e.a. 2006; Lewis e.a. 2006). De bevinding in twee onderzoeken (Walker e.a. 1997; Tiihonen e.a. 2009) dat therapie met clozapine gepaard gaat met lagere mortaliteit werd in een derde onderzoek (Kelly e.a. 2010) niet bevestigd, terwijl de uitkomsten van het onderzoek van Tiihonen e.a. op methodologische

gronden worden bekritiseerd (De Hert e.a. 2010).

Naast de agranulocytose zijn in de laatste 20 jaar twee nieuwe zeldzame, maar potentieel letale bijwerkingen bekend geworden: diabetische ketoacidose en gastro-intestinale hypomotiliteit. De vraag is of screening op deze nieuwe bijwerkingen een plaats dient te krijgen bij de instelling op en behandeling met clozapine.

In dit artikel bespreken wij de literatuur over incidentie en mortaliteit van de drie bijwerkingen. Op basis van een interpretatie van deze uitkomsten zullen we deze vraag beantwoorden.

AGRANULOCYTOSE

De incidentie van door clozapine veroorzaakte agranulocytose, gebaseerd op drie onderzoeken met in totaal ruim 120.000 patiënten, varieert tussen 3,8-7,3‰; de mortaliteit is 0,1-0,2‰ in de totale onderzoekspopulatie; bij de getroffen patiënten (casuïstiek) is de mortaliteit 2,2-3,1‰ (tabel 1).

TABEL 1 Agranulocytose: incidentie en mortaliteit (per 1000 patiëntjaren); mortaliteit casuïstiek (per 100 patiënten)

Auteur	Populatie	Agranulocytose		Mortaliteit		
		N	Incidentie	N	Totale populatie	Casuïstiek
Alvir	N = 11.555	73	6,3‰	2	0,2‰	2,7‰
Munro	N = 12.760	93	7,3‰	2	0,2‰	2,2‰
Honigfeld	N = 99.502	382	3,8‰	12	0,1‰	3,1‰

DIABETISCHE KETOACIDOSE

Diabetische ketoacidose (DKA) wordt gekenmerkt door een absoluut tekort aan insuline, waardoor glucose de bloedbaan niet meer kan verlaten en niet – door de celmembraan heen – de cel in kan. Hierdoor ontstaat intracellulair een glucosetekort. Gevolg is een ernstige ontregeling van de koolhydraat-, eiwit- en vetstofwisseling met verhoogde secretie van de contraregulerende hormonen glucagon, catecholaminen, cortisol en groeihormoon. Het klinische beeld wordt gekenmerkt door de symptomen van hyperglykemie (vermoeidheid, dorst, polyurie, polydipsie en vermagering), buikpijn en braken. Normaal tot verlaagd bewustzijn bij een uitgeputte patiënt met kussmaul-ademhaling en opvallende acetongeur zijn de belangrijkste bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Bij laboratoriumonderzoek zijn metabole acidose en ketonurie aanwezig (Luterman & Elving 2004).

De incidentie en/of mortaliteit van DKA zijn in drie studies onderzocht (tabel 1). In een omvangrijke groep patiënten met schizofrenie zonder diabetes mellitus (n = 56.874) met ten minste drie maanden stabiele antipsychotische monotherapie, werd de incidentie van DKA, met als criterium ziekenhuisopname voor DKA, onderzocht (Leslie & Rosenheck 2006). Omgekeerd werden van een ziekenhuis in Boston alle opnames en/of ontslagen van zeven jaar onderzocht op DKA, waarbij patiënten met schizofrenie werden vergeleken met de algemene bevolking (Henderson e.a. 2007). In het derde onderzoek van Koller (2001) zijn de cijfers ontleend aan gepubliceerde of gemelde casuïstiek van nieuw-ontstane diabetes mellitus (DM) of achteruitgang van bestaande, stabiele DM. Het aantal patiëntjaren, waarin de DKA zich manifes-

teerde, is berekend op basis van het totaal aantal uitgeschreven recepten clozapine.

Twee kanttekeningen bij de berekening van incidentie en mortaliteit op basis van casuïstiek zijn op zijn plaats. Ten eerste onderrapportage, een bekend euvel van bijwerkingenregistratie, dat kan leiden tot onderschatting van het probleem, d.w.z. tot te lage incidentie van DKA en te lage mortaliteit van de totale patiëntenpopulatie. Ten tweede kunnen omgekeerd meldings- en publicatiebias leiden tot een vertekend hoge mortaliteit bij de getroffen patiënten.

Incidentie. De incidentie van DKA bij schizofrenie ligt tussen 1,6-3,1‰, beduidend boven die van de algemene populatie: 0,4‰ in de VS (CDC) respectievelijk 0,1‰ in Denemarken (Henriksen e.a. 2007).

Mortaliteit. De mortaliteit van DKA bij schizofrenie bedraagt 20-30‰, beduidend hoger dan die in de algemene Deense populatie: 4‰ (Henriksen e.a. 2007; voor VS: zie CDC). NB: Gegevens over de mortaliteit van diabetische ketoacidose in de algemene bevolking in de VS ontbreken op de website van de CDC; navraag leverde evenmin de gevraagde informatie op (tabel 2).

GASTRO-INTESTINALE HYPOMOTILITEIT

Obstipatie is een frequent voorkomende bijwerking van clozapine. In een langlopend (104 weken), groot onderzoek (n = 479) bleek obstipatie bij 25,1% van de patiënten voor te komen (Meltzer e.a. 2003). In zeldzame gevallen kan obstipatie leiden tot paralytische ileus, megacolon, colonische-mie, colonperforatie, acute buik en uiteindelijk de dood. Deze ernstige gastro-intestinale hypomotiliteit kan bij therapie met clozapine vóórkomen. Er bestaat één studie naar de incidentie en morta-

TABEL 2 Diabetische ketoacidose (DKA): incidentie en mortaliteit totale populatie (per 1000 patiëntjaren); mortaliteit getroffen patiënten (per 100 patiënten)

Auteur	Populatie		DKA		Mortaliteit		
	Totaal	Clozapine	Aantal	Incidentie	Aantal	Totale populatie	Patiënten met DKA
Koller	n.v.	678.700	80	0,1‰	25	0,2‰	31%
Leslie	56.849	n.v.	88	1,6‰	n.v.	n.v.	n.v.
Henderson	2123*	226	5**	3,1‰***	1****	4,4‰	20%

*Totaal is optelling van olanzapine (n = 776), risperidon (n = 585), quetiapine (n = 479), clozapine (n = 226) en ziprasidon (n = 57).

**Uit tabel 1 van betreffende artikel.

***De jaarprevalentie is berekend op grond van de bevinding dat in 7 jaar 2,2% van de patiënten DKA had gekregen.

****Volgens tabel 3 uit betreffende artikel overleed patiënt 4, die met clozapine werd behandeld.

liteit van gastro-intestinale hypomotiliteit (GIH; Palmer e.a. 2008). In Australië en Nieuw-Zeeland worden casusregisters bijgehouden waarin alle behandelde patiënten zijn opgenomen. Uit deze twee casusregisters verzamelden Palmer e.a. de gegevens van alle patiënten met aan clozapine gerelateerde ernstige of levensbedreigende obstipatie en/of obstipatie die resulteerde in een ziekenhuisopname.

Aangezien gegevens over de duur van de behandeling ontbraken, konden de auteurs geen berekening maken voor de incidentie per 1000 behandeljaren. In plaats daarvan berekenden zij de incidentie van GIH per 1000 aan clozapine blootgestelde patiënten. Tevens inventariseerden zij alle over GIH gepubliceerde casussen.

Tussen 1988 en februari 2007 werden 25.383 patiënten met clozapine behandeld: 5216 (Nieuw-Zeeland) en 20.167 (Australië). Bij 74 patiënten (17 in Nieuw-Zeeland en 57 in Australië) werd GIH gemeld. In combinatie met 29 casussen uit de literatuur kwamen Palmer e.a. (2008) tot 103 casussen. Na eliminatie van één doublure, resteerden 102 casussen. Daarvan bleken 28 patiënten te zijn overleden, hetgeen overeenkomt met een mortaliteit van 27,5%. In verband met mogelijke publicatiebias werd de mortaliteit van de gemelde casussen apart berekend: 15/74, overeenkomend met een mortaliteit van 20,3%.

VERGELIJKING AGRANULOCYTOSE, DKA EN GIH

Agranulocytose blijkt 1,3-4,5 zo vaak voor te komen als DKA en 1,3-2,5 keer zo vaak als GIH (zie tabel 3). Zoals gezegd, geldt de incidentie van agranulocytose als vaststaand en die van DKA en GIH als voorlopig. De mortaliteit in de totale populaties varieert van 0,1-4,4‰. De mortaliteit van patiënten ligt laag (2-3%) bij agranulocytose en tien keer zo hoog (20-30%) bij DKA of GIH (tabel 3).

DISCUSSIE

Hoewel de hoeveelheid literatuur beperkt is en deels anders dan men in het kader van een kritische bezinning op de vigerende richtlijn zou wensen, lijkt toch de volgende interpretatie mogelijk. Bij licht uiteenlopende incidenties van agranulocytose, DKA en GIH (1,6-7,3‰), bestaan er forse verschillen in de mortaliteit, die een tweedeling lijkt te vertonen: aan de ene kant agranulocytose met lage mortaliteit (2-3%), aan de andere kant DKA en GIH met een hoge mortaliteit (20-30%). Het ligt voor de hand om de verklaring te zoeken in de verschillende wijze van screening: verplichte en, zeker aanvankelijk, frequente screening op agranulocytose, waardoor de diagnose vroegtijdig kan worden gesteld, tegenover veelal

TABEL 3 Vergelijking van incidentie en mortaliteit (per 1000 patiëntjaren); mortaliteit casuïstiek (per 100 patiënten)

	Incidentie	Mortaliteit	
	Totale populatie	Totale populatie	Casuïstiek
Agranulocytose	3,8-7,3‰	0,1-0,2‰	2,1-3,1%
DKA	1,6-3,1‰	0,2-4,4‰	20-31%
GIH	3‰	0,6‰	20,3%

fragmentarische en lacunaire screening op DKA: bij 10-25% van de patiënten wordt glucose jaarlijks bepaald (Barnes e.a. 2007; Haupt e.a. 2009; Morrato e.a. 2008). Frequentie screening in de voor DKA kwetsbare eerste drie maanden (Koller e.a. 2001), ligt vermoedelijk nog lager, terwijl voor GIH systematische screening eenvoudigweg ontbreekt.

Mocht deze interpretatie juist zijn, dan pleit dat voor een vergelijkbare aanpak voor DKA en GIH, dat wil zeggen systematische screening van alle patiënten met als doel vroegtijdige detectie en behandeling ter preventie van het (levens)gevaarlijke volledige beeld.

Wat is de kracht van het beschikbare bewijs? Of met andere woorden, laat het bewijs überhaupt conclusies toe? Vergelijking van de huidige gegevens met de oudere gegevens uit Finland (1975) is instructief: destijds waren 2500-3200 patiënten behandeld met clozapine. De aan clozapine gerelateerde incidentie van agranulocytose bedroeg op jaarbasis 2,52% (Chapelle e.a. 1997); dat is beduidend hoger dan de incidentie van 0,3% die in populaties buiten Finland werd gevonden (Griffith 1975). Op grond van deze gegevens werd clozapine van de markt gehaald. De actuele populaties zijn 10 (GIH: 25.383) tot 20 keer (DKA: 56.849) zo groot, de actuele incidenties ongeveer 10 keer zo laag. De mortaliteitscijfers lopen weliswaar uiteen, van 45-50% in 1975 tegenover 20-30% in 2010, maar zijn in beide gevallen zorgwekkend en onaanvaardbaar hoog.

De implicatie is dat we niet op nadere cijfers hoeven te wachten om frequente screening aan te bevelen om deze bijwerkingen vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Het doel is even eenvoudig als ambitieus, namelijk een reductie met 90% van de mortaliteit van DKA en GIH, waardoor de mortaliteit komt te liggen op 2-3%, dat wil zeggen op een niveau gelijk aan dat van de agranulocytose.

CONCLUSIE

Op grond van de beschreven gegevens pleiten wij ervoor de richtlijn van verplichte screening op neutropenie en agranulocytose in de initiële fase, d.w.z. de eerste drie maanden van de behandeling, uit te breiden met die voor DKA en GIH.

Praktisch betekent dit maandelijks screening van nuchtere glucose gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. De formulering in de nieuwe richtlijn van de ClozapinePlusWerkGroep voor de initiële fase van de behandeling met clozapine luidt: 'Het gewicht (BMI en/of buikomvang), de bloeddruk en de nuchtere glucose worden na 1, 2, 3 en 6 maanden gecontroleerd en daarna jaarlijks.'

Een tweede gevolg is dat we aanraden de anamnese op ontstaan en/of toename van obstipatie toe te voegen aan de wekelijkse leukocytencontrole. Op grond van de verzamelde gegevens luidt de tekst van de nieuwe richtlijn: 'Tijdens de instelling wordt geregeld/wekelijks gevraagd naar eventueel optredende obstipatie. Vanwege de vaak optredende obstipatie onder clozapine wordt aanbevolen om naast de clozapine direct ook met bijv. macrogol/elektrolyten 1 maal daags 1 zakje te starten.'

De introductie en vooral de naleving van de nieuwe richtlijn kunnen het doel, reductie van mortaliteit van DKA en GIH tot het niveau van de agranulocytose, dichterbij brengen.

De ClozapinePlusWerkGroep is een landelijke werkgroep van in de psychiatrie werkzame artsen met de doelstelling: kennisverwerving en consultatie aangaande clozapine en behandeling van patiënten met therapieresistente psychose. Het bestuur bestaat uit de psychiaters D. van Dijk (voorzitter); dr. D. Cohen (secretaris); J. Bogers (penningmeester); dr. P.F.J. Schulte (lid); en de internist B. Bakker (lid).

De tekst van de nieuwe richtlijn 'Voorschrijven clozapine' is te vinden op www.clozapineplus-werkgroep.nl.

LITERATUUR

- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, e.a. Clozapine-induced agranulocytosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-7.
- Barnes TRE, Paton C, Cavanagh M-R, e.a. An UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophrenia Bull* 2007; 33: 1397-403.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes data and trends. zie: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/dkafirst/table7.htm>.
- Chapelle A de la, Kari C, Nurminen M, e.a. Clozapine-induced agranulocytosis. *Hum Genet* 1977; 37: 183-94.
- ClozapinePluswerkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine. <http://clozapinepluswerkgroep.nl/pages/richt.html#Gastrointestinaal%20systeem>.
- EMA. Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to Article 30 of Council Directive 2001/83/EC for Leponex and associated names International Non-Proprietary Name (INN): clozapine: Background information and Annex III. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/603402en.pdf>.
- FDA: zie http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/019758s0561bl.pdf.
- Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975: 657.
- Haupt D, Rosenblatt LC, Baker RA, e.a. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 345-53.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, e.a. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 533-41.
- Henriksen OM, Røder ME, Prahl JB, e.a. Diabetic ketoacidosis in Denmark. Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 51-6.
- Hert M De, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res* 2010; 117: 68-74.
- Honigfeld G, Atrellano F, Sethi J, e.a. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years experience with the clozaril national registry. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (suppl 3): s3-s7.
- Idanpään-Heikkilä J, Alhava E, Oikinuora M, e.a. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975: 611.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, e.a. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine (Clozaril Collaborative Study). *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- Kelly DL, McMahon RP, Liu F, e.a. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 304-11.
- Koller EA, Schneider B, Bennett K, e.a. Clozapine-associated diabetes mellitus. *Am J Med* 2001; 11: 716-23.
- Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1709-11.
- Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, e.a. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 715-23.
- Lutterman JA, Elving LD. Ernstige hyperglykemische ontregelingen: DKA en HHS. In: Heine RJ, Tack CJ, Red. *Handboek diabetes mellitus*. Enschede: De Tijdstroom; 2004: p. 155-63.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, e.a. Effectiveness of clozapine versus 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.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, e.a. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 82-91.
- Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR, e.a. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 316-22.
- Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, e.a. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*, 199; 175: 576-80.
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, e.a. Life-threatening clozapine-induced gastro-intestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 759-68.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N, e.a. Childhood-onset schizophrenia: a double blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 721-30.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, e.a. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-7.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-7.

AUTEUR

D. COHEN is als psychiater werkzaam bij de Vakgroep Klinische Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen en de divisie Langdurende Zorg, GGZ-NHN, Heerhugowaard.

Correspondentieadres: dr. D. Cohen, Hectorlaan 19, 1702 CL Heerhugowaard

E-mail: d.cohen@ggz-nhn.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-6-2010.

SUMMARY

Clozapine screening: white bloodcell counts no longer sufficient – D. Cohen, ClozapinePlusWerkgroep –

Clozapine is an effective antipsychotic drug for the treatment of therapy-resistant schizophrenia. Mandatory screening of white blood cells is a safety measure for the early detection of agranulocytosis caused by treatment with clozapine. However, so far, there is no standard screening for two other potentially lethal side-effects, namely diabetic ketoacidosis and gastro-intestinal hypomotility. The current situation is weighed up on the basis of a comparison of the chances that these side-effects can occur and cause death. The conclusion is that weekly or monthly screening should be carried out for all these side-effects.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)11, 785-790]

KEY WORDS adverse effects, agranulocytosis, clozapine, diabetic ketoacidosis, gastro-intestinal hypomotility, screening