

Door clozapine geïnduceerde agranulocytose: genetische en immunologische verklaringen

Y. GÜZELCAN, W.F. SCHOLTE

ACHTERGROND Clozapine is een atypisch antipsychoticum dat voor therapieresistente schizofrenie wordt gebruikt. Bij 0,8% van de patiënten veroorzaakt het agranulocytose. Het ontstaansmechanisme van deze door clozapine geïnduceerde agranulocytose (CGA) is onbekend, net als de eventuele risicofactoren.

DOEL Een overzicht geven van de genetische en immunologische risicofactoren voor CGA en op basis hiervan een verklaringsmodel ontwerpen.

METHODE Een literatuuronderzoek met behulp van Medline (van 1966 tot mei 2004) en EMBASE (van 1980 tot mei 2004), met als zoekwoorden 'clozapine' en 'agranulocytosis'.

RESULTATEN Wij vonden in totaal 8 patiënt-controleonderzoeken. Deze toonden een statistisch significante relatie aan van CGA met: bepaalde haplotypen van HLA-genen (human leukocyte antigen); de 4b,3d microsatellite-allelen van TNF (tumor necrosis factor); variantgenen van HSP 70 (heat-shock protein); en ten slotte met NQO2-genpolymorfisme (dihydronicotinamide-riboside-quinone-oxidoreductase). De meeste van deze genetische bevindingen zijn onderling gerelateerd. De betreffende afwijkingen spelen waarschijnlijk een belangrijke etiologische rol bij CGA en van hieruit kan een immunotoxisch verklaringsmodel voor CGA worden ontwikkeld.

CONCLUSIE Een verklaring van CGA op basis van genetische en immunotoxische factoren is aannemelijk. Dit model kan agranulocytose ten gevolge van verschillende antipsychotica begrijpelijk maken, evenals de behandeling ervan. Inschatting van het individuele risico op CGA is echter nog niet mogelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 295-302]

TREFWOORDEN agranulocytose, clozapine, genetische predispositie, risicofactoren

Clozapine is een dibenzodiazepinederivaat (een atypisch antipsychoticum) dat bij therapieresistente schizofrenie effectiever is dan andere antipsychotica (Azorin e.a. 2001; Schulte 2001; Wahlbeck e.a. 1999). Clozapine kan bij 30% van de patiënten met een therapieresistente schizofrenie nog verbetering geven (Kane e.a. 1988). In vergelijking met klassieke antipsychotica treden er bij clozapine minder vaak extrapiramidale bijwerkingen op. Echter, zoals al eerder in dit tijdschrift door Vink

(2000) is beschreven, clozapine kan agranulocytose (aantal neutrofiële granulocyten $< 0,5 \times 10^9/l$) induceren. De kans hierop bedraagt volgens buitenlandse bronnen ongeveer 0,8%; voor Nederland zijn nog altijd geen cijfers voorhanden (Atkin e.a. 1996). Volgens het Clozapine Nationale Registratieprogramma ontwikkelden in de vs 382 (0,38%) van de 99.502 clozapinegebruikers tussen 1990 en 1994 een agranulocytose. Aangetoond is dat van deze 382 patiënten er zeker 12 direct ten gevolge

van deze door clozapine geïnduceerde agranulocytose (CGA) zijn overleden (Honigfeld e.a. 1998). Hieruit blijkt dat, hoewel het om een klein aantal patiënten gaat, clozapine een ernstige bijwerking kan hebben die uiteindelijk zelfs tot de dood kan leiden. Het is daarom niet de voorkeursmedicatie bij psychosen, en het voorschrijven ervan wordt beperkt tot patiënten waarbij andere antipsychotica niet effectief bleken.

Gebleken is dat CGA meestal optreedt in de eerste vier maanden na het begin van de medicamenteuze behandeling. In verband hiermee wordt geadviseerd om gedurende de eerste achttien weken wekelijks het leukocytenaantal te controleren (Atkin e.a. 1996; Melick e.a. 1995;). Deze controles zijn zinvol omdat CGA reversibel is – mits vroegtijdig ontdekt (Gerson e.a. 1994).

De pathofysiologie van CGA is nog steeds niet opgehelderd en verschillende mechanismen zouden een rol kunnen spelen. Clozapine heeft een cytotoxisch effect en een immunotoxisch effect (Guest e.a. 1998; Williams e.a. 2000). Deze effecten worden ofwel direct veroorzaakt door clozapine en zijn metabolieten (desmethyloclozapine en vrije radicalen) (Gerson e.a. 1994), ofwel indirect, via de vrije radicalen met het nitreniumion (Combs e.a. 1997; Deliliers e.a. 1998; Tschen e.a. 1999). De toxische effecten van clozapine ontstaan niet bij iedereen, maar alleen bij patiënten die genetisch kwetsbaar zijn. Het optreden van agranulocytose bij patiënten met schizofrenie is sterk gerelateerd aan bepaalde HLA-haplotypen (*human leukocyte antigen*) (Amar e.a. 1998; Lieberman e.a. 1990; Yunis e.a. 1992). Daarnaast bestaat er tussen HSP-70-kandidaat-genen (*heat-shock protein*), TNF-kandidaat-genen (*tumor necrosis factor*) en deze HLA-haplotypen zowel een onderlinge associatie als een associatie met CGA.

Dit artikel is een literatuuronderzoek van onderzoeken naar immunologische en genetische risicofactoren voor CGA bij patiënten met schizofrenie, en de ontwikkeling van een verklaringsmodel voor CGA op basis van deze risicofactoren.

METHODE

Zoekstrategie Er is gezocht naar onderzoeken betreffende genetische en immunologische risicofactoren met behulp van de elektronische databases van Medline (publicatieperiode van 1966 tot mei 2004) en EMBASE (van 1980 tot mei 2004), met als trefwoorden ‘clozapine’ en ‘agranulocytosis’ (MESH headings). Om zoveel mogelijk onderzoeken over dit onderwerp te vinden zijn de trefwoorden ruim gehouden (Haynes e.a. 1994). Voor mogelijk relevante Nederlandse publicaties zochten wij daarnaast handmatig in Nederlandse tijdschriften en handboeken; ten slotte zochten wij naar referaten over de gevonden artikelen. De mogelijke relevantie van de gevonden artikelen werd ingeschat aan de hand van hun samenvatting. Als deze niet voldoende informatie gaf werd het hele artikel gelezen.

Selectiecriteria Onderzoeken werden in het overzicht opgenomen indien zij voldeden aan de volgende criteria: een cross-sectioneel onderzoek, een patiënt-controleonderzoek of prospectief cohortonderzoek; Engels- of Nederlandstalig; de onderzoeksgroep bestond uit patiënten met schizofrenie die clozapine gebruikten; de schizofreniediagnose, de agranulocytose en de genetische parameters zijn met behulp van gestandaardiseerde instrumenten vastgesteld; de onderzoeksresultaten zijn duidelijk beschreven.

RESULTATEN

Onderzoeksgroepen Vijftien onderzoeken voldeden aan de selectiecriteria. Hiervan vielen er na bestudering zeven uit omdat het geen observationele onderzoeken betrof maar gevalbeschrijvingen. De overige onderzoeken zijn patiënt-controleonderzoeken. Van deze acht (zie tabel 1) betreft het bij de twee publicaties van Dettling e.a. (2001a en b) dezelfde onderzoeksgroep: elk van de twee bespreekt andere HLA-haplotypen. Ook de onderzoeken van Yunis e.a. (1995), Turbay e.a. (1997) en Corzo e.a. (1995) hebben alle dezelfde

TABEL 1 Patiënt-controleonderzoeken naar genetische risicofactoren voor door clozapine geïnduceerde agranulocytose						
Onderzoek	Aantallen in vergeleken onderzoeksgroepen (patiënten/controlepersonen)	Diagnose onderzoeksgroepen	Bestudeerde genen	Etniciteit onderzoeksgroepen (n)	Gevonden relatie (% in onderzoeksgroepen)	Significant
Corzo e.a. 1995	32/43	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	HSP-polymorfisme	joods (12/27) kaukasisch (20/16)	HSP-70 9,0A (66,66/18,51) HSP-70 9,0A (47,5/18,75)	ja ja
Dettling e.a. 2001	30/77	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	HLA-haplotypen	kaukasisch	DQB1*0201 (13/20) DQB1*0502 (5/1) DRB5*02 (3/0)	nee ja ja
Dettling e.a. 2001	31/77	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	HLA-haplotypen	kaukasisch	Cw*7 (64,5/39,0) DQB*0502 (16,1/1,3) DRB1*0101 (9,7/26) DRB3*0202 45,2/27,2	ja ja ja ja
Lahdelma e.a. 1998	19/26	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	HLA-haplotypen	kaukasisch	HLA-A1 (57,9/11,5) HLA-A28 (30,7/5,3)	ja ja
Ostrousky e.a. 2003	18/80	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	NQO2-polymorfisme	kaukasisch	CC (0/48,75), CT (100/46,25), TT (0/5) GG (0/48,75), GA (100/46,25), AA (0/5) TT (22,22/49,4), CT (77,78/45,78), CC (0/4,82) GG (5,56/32,89), GA (88,89/56,58), AA (5,56/10,53)	ja ja ja ja
Turbay e.a. 1997	33/33	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	TNF-polymorfisme	joods (12/18) kaukasisch (21/15)	TNF d3 (70,85/30,55) TNF b4 (79,16/30,55) TNF d3 (80,95/56,66) TNF b4 (69,04/20)	ja ja nee ja
Valevski e.a. 1998	11/50	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	HLA-haplotypen	joods	HLA-B38 (72/12)	ja
Yunis e.a. 1995	31/52	Schizofrenie en CGA/schizofrenie zonder CGA	HLA-haplotypen	joods (10/33) kaukasisch (21/19)	DRB1*0402 (43,75/5,26) DQB1*0302 (43,75/14,81) DQA1*0301 (75/24,07) DRB1*11 (0/14,81) DRB1*0402, DRB4*0101, DQB1*0302, DQB1*0301 (43,75/5,26) DQB1*0502 (23,81/3,13) DQA1*0102 (35,71/9,38) DRB1*1601, DRB5*02, DQB1*0502, DQA1*01 (23,81/0)	ja ja ja ja ja ja ja ja

CGA = door clozapine geïnduceerde agranulocytose; HLA = human leukocyte antigen; HSP-70 = heat-shock protein-70; HSP's = heat-shock proteins; NQO2 = dihydronicotinamide riboside quinine oxidoreductase; TNF = tumor necrosis factor.

onderzoeksgroep: ieder bestuderen zij hierbij verschillende genetische factoren, die met elkaar verband houden. De drie overige onderzoeken hebben elk een eigen onderzoeksgroep, zodat het totaal op vijf afzonderlijke onderzoeksgroepen komt. Bij een van de groepen worden HLA-antigenen, TNF-genen en HSP-genen onderzocht (Yunis e.a. 1995; Turbay e.a. 1997; Corzo e.a. 1995), bij de drie andere alleen HLA-antigenen.

Onderzoeksbevindingen CGA is bij joodse patiënten vaker geassocieerd met de HLA-B38, DQB1*0402-, DRB4*0101-, DQB1*0201- en DQB1*0302-haplotypen, en bij niet-joodse patiënten met de HLA-DR*02-, DRB1*1601-, DRB5*02-, DQB1*0502-, DQB1*0201-, DQB5*02- en HLA-Cw*7-haplotypen.

Er bestaat een significant verband tussen de HLA-B7-, B38- en B44-haplotypen en het HSP70-2 9.0 kb-variantgen, en ook tussen het HSP70-2 8.5 kb-variantgen en de HLA-DR2- en -DR3-haplotypen (Corzo e.a. 1994).

Bij 12 onderzochte joodse patiënten met CGA wordt een duidelijk verband gevonden tussen de TNF b4,d3-microsatellite-allelen, de HLA-DRB1-, DRB4-, DQB1-, DQA1-haplotypen en het HSP70-variantgen. In hetzelfde onderzoek vindt men bij 21 niet-joodse patiënten met CGA significante relaties tussen de TNF b4,d3-microsatellite-allelen en de HLA-DR2-haplotypen (Turbay e.a. 1997).

Ostrousky e.a. (2003) toonden aan dat NQO2-genpolymorfisme (dihydronicotinamide-riboside-quinone-oxidoreductase) vaker voorkomt bij patiënten met schizofrenie. Dit NQO2-gen codeert voor een proteïne dat een belangrijke rol speelt bij de detoxificatie van clozapine.

LITERATUURBESPREKING

Alle geïncludeerde onderzoeken werden uitgevoerd bij slechts een beperkt aantal patiënten. Hoewel de vier verschillende onderzoeksgroepen redelijk homogeen zijn, zijn de gevonden genetische factoren zeer heterogeen. Het is daardoor onmogelijk om de uitkomsten uit de groepen te po-

len en gepoold te analyseren. Conclusies ten aanzien van genetische risicofactoren voor individuele patiënten zijn uit het overzicht dan ook niet te trekken. De bevindingen maken echter wel duidelijk dat genetische factoren een belangrijke rol bij CGA spelen, en dat ze kunnen bijdragen aan een mogelijk verklaringsmodel voor CGA.

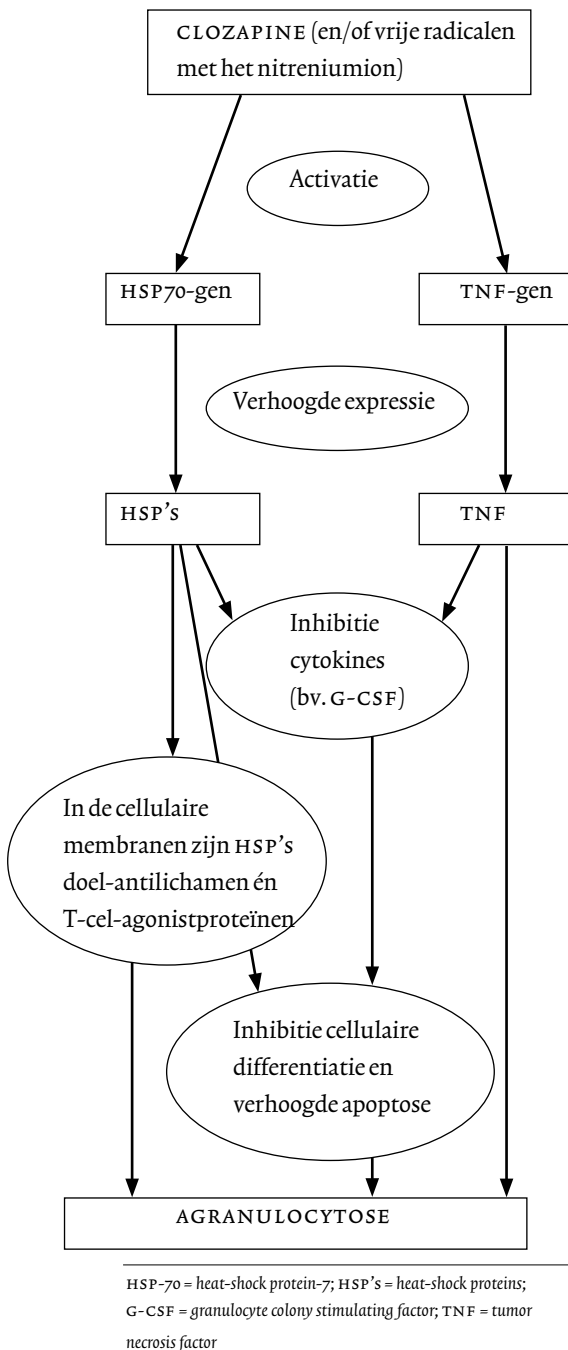
Dit verklaringsmodel zou ook de twee volgende gegevens begrijpelijk moeten maken. Ten eerste dat ook andere antipsychotica dan clozapine agranulocytose kunnen veroorzaken (Diaz & Hogan 2001; Hong & Wang 2001; Sluys e.a. 2004; Steinwachs e.a. 1999; Tolosa-Vilella e.a. 2002). Ten tweede dat CGA met de 'granulocyte colony stimulating factor' (G-CSF) wordt behandeld (Van de Loosdrecht e.a. 1998; Sperner-Unterweger e.a. 1998) en dat een effectieve behandeling blijkt te zijn (Wickramanayake e.a. 1995).

IMMUNOTOXISCH VERKLARINGSMODEL

De belangrijkste transplantatieantigenen worden gecodeerd door een groep nauw gekoppelde genen die samen het 'major histocompatibility complex' (MHC) vormen. Alle gewerkte dieren bezitten een dergelijk MHC. Bij de mens ligt dit gencomplex op de korte arm van chromosoom 6 (6p21). Het complex bevat de HLA-genen, die een belangrijke rol in de immuunrespons vervullen. In het MHC liggen ook de HSP- en de TNF-genen. Deze laatste zijn sterk met elkaar geassocieerd. Zij spelen zowel afzonderlijk als gezamenlijk een rol bij sommige immunologische reacties, evenals bij het ontstaan van CGA. In de mechanismen achter deze immunotoxiciteit zijn twee onderling verbonden lijnen te onderscheiden (zie figuur 1). Deze zijn als volgt te beschrijven.

De eerste lijn begint bij het HSP70-gen. Bij bepaalde veranderingen in het milieu worden als reactie zogenaamde heat-shock proteins (HSP's; ook wel stressproteïnen genoemd) geactiveerd. Dit kan gebeuren onder invloed van specifieke medicijnen, hormonen, remmers van de glycolyse, hypoxie, hypoglykemie en een aantal andere pathologische omstandigheden. HSP's spelen een belangrijke rol

FIGUUR 1 Immunotoxisch verklaringmodel voor het ontstaan van agranulocytose bij clozapinegebruik



bij de cellulaire differentiatie en celsterfte door apoptose. Door activering van HSP's vinden verschillende veranderingen plaats binnen de gestresste cel, zoals in het DNA, en erbuiten.

In PMN's (human polymorphonuclear leukocytes) of hun precursors in het beenmerg kunnen HSP70-varianten door clozapine geactiveerd worden. Op hun beurt kunnen HSP70's in T-cellen het immunosuppressivum 15-deoxyspergualine activeren. Zo kan overmatige productie van HSP's onder invloed van clozapine apoptose induceren in PMN's of hun precursors.

De tweede lijn begint bij het TNF-gen. Voor apoptose van PMN's is de balans tussen de expressie van Bax (een pro-apoptisch proteïne) en Mcl-1 (een anti-apototisch proteïne) belangrijk. Cytokines induceren Mcl-1 en verstoren deze balans (Williams e.a. 2000). TNF, een proteïnecytokine, heeft verschillende effecten in weefsels, zowel in vitro als in vivo. Naast zijn immunologische werking stimuleert TNF celgroei en celdifferentiatie, maar het heeft ook een aantal cytotoxische effecten: de hoeveelheid TNF neemt gedurende de eerste zes weken na het starten met clozapine toe en kan zelf sterfte van de cel veroorzaken en ook andere cytokinesystemen beïnvloeden.

Ook HSP70 kan een aantal cytokines inhiberen en zo de balans in het cytokinesysteem verstoren. Tijdens behandeling met clozapine ontstaan aldus verschillende veranderingen in het cytokinesysteem (Pollmächer e.a. 2001).

Los van de hierboven beschreven mechanismen is er een alternatief mechanisme via polymorfisme van het NQO2-gen. Dit NQO2-gen codeert voor een proteïne dat een belangrijke rol speelt bij de detoxificatie van clozapine. Als gevolg van polymorfisme van NQO2 worden soms minder NQO2-proteïnen gecodeerd, wat uiteindelijk leidt tot een vertraagde afbraak van clozapine. Vervolgens hopen de reactieve metabolieten van clozapine zich op in granulocyten. Daardoor ontstaan neutrofile apoptose, celsterfte en uiteindelijk agranulocytose (Ostrousky e.a. 2003).

CONCLUSIE

Het is waarschijnlijk dat genetische factoren een belangrijke etiologische rol spelen bij CGA, en dat CGA het gevolg kan zijn van een op genetische factoren gebaseerde immunotoxische reactie. Mogelijk echter zijn er ook andere, nog onbekende verklaringen. De tot op heden uitgevoerde onderzoeken naar CGA hadden alle een relatief kleine onderzoeksgroep, als gevolg waarvan er wellicht sprake is van toevalsbevindingen. De gesuggereerde relaties tussen verschillende polymorfismen en CGA verdienen bevestiging via systematische replicatieonderzoeken.

De bevindingen bieden nog geen aanknopingspunten om individuele patiënten voorafgaand aan clozapinegebruik te kunnen testen op het risico van CGA, bijvoorbeeld via genetisch onderzoek. Wel is duidelijk dat men extra alert moet zijn op CGA bij patiënten die ooit ten gevolge van het gebruik van andere medicatie een agranulocytose of leukopenie ontwikkeld hebben, of bij wie dat bij een familielid het geval was.

LITERATUUR

- Amar, A., Segman, R.H., Shtrussberg, S., e.a. (1998). An association between clozapine-induced agranulocytosis in schizophrenics and HLA-DQB1*0201. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1, 41-44.
- 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.
- Azorin, J.M., Spiegel, R., Remington, G., e.a. (2001). A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1305-1313.
- Combs, M.D., Perry, P.J., & Bever, K.A. (1997). N-desmethylclozapine, an insensitive marker of clozapine-induced agranulocytosis and granulocytopenia. *Pharmacotherapy*, 17, 1300-1304.
- Corzo, D., Yunis, J.J., Salazar, M., e.a. (1995). The major histocompatibility complex region marked by HSP70-1 and HSP70-2 variants is associated with clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood*, 86, 3835-3840.
- Corzo, D., Yunis, J.J., Yunis, E.J., e.a. (1994). HSP70-2 9.0 kb variant is in linkage disequilibrium with the HLA-B and DRB1* alleles associated with clozapine-induced agranulocytosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 55(Suppl. B), 149-152.
- Deliliers, G.L., Servida, F., Lamorte, G., e.a. (1998). In vitro effect of clozapine on hemopoietic progenitor cells. *Haematologica*, 83, 882-889.
- Detting, M., Cascorbi, I., Roots, I., e.a. (2001a). Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Archives of General Psychiatry*, 58, 93-94.
- Detting, M., Schaub, R.T., Mueller-Oerlinghausen, B., e.a. (2001b). Further evidence of human leukocyte antigen-encoded susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis independent of ancestry. *Pharmacogenetics*, 11, 135-141.
- Diaz, P., & Hogan, T.P. (2001). Granulocytopenia with clozapine and quetiapine. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 651.
- Gerson, S.L., Arce, C., & Meltzer, H.Y. (1994). N-desmethylclozapine: a clozapine metabolite that suppresses haemopoiesis. *British Journal of Haematology*, 86, 555-561.
- Guest, I., Sokoluk, B., MacCrimmon, J., e.a. (1998). Examination of possible toxic and immune mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Toxicology*, 131, 53-65.
- Haynes, R.B., Wilczynski, N., McKibbin, K.A., e.a. (1994). Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 1, 447-458.
- Hong, X., & Wang, X. (2001). Agranulocytosis and neutropenia with typical and atypical neuroleptics. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1736-1737.
- Honigfeld, G., Arellano, F., Sethi, J., e.a. (1998). Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl. 3), 3-7.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., e.a. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 789-796.
- Lahdelma, L., Ahokas, A., Andersson, L.C., e.a. (1998). Association between HLA-A1 allele and schizophrenia gene(s) in patients refractory to conventional neuroleptics but responsive to clozapine medication. *Tissue Antigens*, 51, 200-203.
- Lieberman, J.A., Yunis, J., Egea, E., e.a. (1990). HLA-B38, DR4, DQW3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 945-948.
- Loosdrecht, A.A. van de, Faber, H.J., Hordijk, P., e.a. (1998). Clozapine-induced agranulocytosis: a case report. *Immunopathophysiol*

- ological considerations. *The Netherlands Journal of Medicine*, 52, 26-29.
- Melick, E.J. van, Touw, D.J., & Haak, H.L. (1995). Agranulocytose door clozapine: het belang van leukocytencontrole en het nut van bloedgroeifactoren. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 2437-2440.
- Ostrousky, O., Meged, S., Loewenthal, R., e.a. (2003). NQO2 gene is associated with clozapine-induced agranulocytosis. *Tissue Antigens*, 62, 483-491.
- Pollmächer, T., Schuld, A., Kraus, T., e.a. (2001). Zur klinischen Relevanz der Wirkung von Clozapin auf die Freisetzung von Zytokinen und löslichen Zytokinrezeptoren. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 69(Suppl. 2), S65-S74.
- Schulte, P.F.J. (2001). De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 715-720.
- Sluys, M., Güzelcan, Y., Casteelen, G., e.a. (2004). Risperidone-induced leucopenia and neutropenia: a case report. *European Psychiatry*, 19, 117.
- Sperner-Unterweger, B., Czeipek, I., Gaggli, S., e.a. (1998). Treatment of severe clozapine-induced neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Remission despite continuous treatment with clozapine. *The British Journal of Psychiatry*, 172, 82-84.
- Steinwachs, A., Grohmann, R., Pedrosa, F., e.a. (1999). Two cases of olanzapine-induced reversible neutropenia. *Pharmacopsychiatry*, 32, 154-156.
- Tolosa-Vilella, C., Ruiz-Ripoll, A., Mari-Alfonso, B., e.a. (2002). Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 411-414.
- Tschen, A.C., Rieder, M.J., Oyewumi, L.K., e.a. (1999). The cytotoxicity of clozapine metabolites: implications for predicting clozapine-induced agranulocytosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 65, 526-532.
- Turbay, D., Lieberman, J., Alper, C.A., e.a. (1997). Tumor necrosis factor constellation polymorphism and clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood*, 89, 4167-4174.
- Valevski, A., Klein, T., Gazit, E., e.a. (1998). HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *European Journal of Immunogenetics*, 25, 11-13.
- Vink, J. (2000). Koorts en leukocytose als voorbijgaande bijwerkingen van clozapine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 121-125.
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 990-999.
- Wickramanayake, P.D., Scheid, C., Josting, A., e.a. (1995). Use of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of non-cytotoxic drug-induced agranulocytosis. *European Journal of Medical Research*, 1, 153-156.
- Williams, D.P., Pirmohamed, M., Naisbitt, D.J., e.a. (2000). Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Molecular Pharmacology*, 58, 207-216.
- Yunis, J.J., Corzo, D., Salazar, M., e.a. (1995). HLA associations in clozapine-induced agranulocytosis. *Blood*, 86, 1177-1183.
- Yunis, J.J., Lieberman, J., & Yunis, E.J. (1992). Major histocompatibility complex associations with clozapine-induced agranulocytosis. The USA experience. *Drug Safety*, 7(Suppl. 1), 7-9.

AUTEURS

Y. GÜZELCAN is als psychiater verbonden aan de PAAZ van het Jeroen Bosch Ziekenhuis, locatie Carolus te 's-Hertogenbosch.

W.F. SCHOLTE is als psychiater verbonden aan AMC/De Meren te Amsterdam.

Correspondentieadres: Y. Güzelcan, Jeroen Bosch Ziekenhuis, PAAZ van locatie Carolus, Postbus 1101, 5200 BD 's-Hertogenbosch. Tel.: (073) 6996182. Fax: (073) 6996708.

E-mail: y.guzelcan@RVAgroep.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-8-2005.

SUMMARY

Clozapine-induced agranulocytosis: genetic risk factors and an immuno-toxic explanatory model – Y. Güzelcan, W.F. Scholte –

BACKGROUND Clozapine, an atypical antipsychotic used in the treatment of refractory schizophrenia, causes agranulocytosis in 0.8% of patients. The risk factors for clozapine-induced agranulocytosis (CIA) and the underlying mechanisms are unclear.

AIM To ascertain the genetic and immunological risk factors for CIA, and on the basis of these findings to construct an explanatory model for CIA.

METHOD We reviewed the literature via Medline (from 1966 to May 2004) and EMBASE (from 1980 to May 2004) using the search terms ‘clozapine’ and ‘agranulocytosis’.

RESULTS We found 8 case-control studies that fulfilled our selection criteria. In schizophrenia patients, CIA appeared to be significantly associated with certain haplotypes of HLA (human leukocyte antigens) genes, with the 4b,3d microsatellite alleles of TNF (tumor necrosis factor), with variant genes of HSP 70 (heat-shock protein), and with NQO2 (dihyronicotinamide riboside quinone oxidoreductase) gene polymorphism. Most of these genetic findings are interrelated. Gene abnormalities of this kind probably play an important aetiological role in CIA and may provide a basis for the construction of an immuno-toxic explanatory model for CIA.

CONCLUSION It seems likely that CIA can be explained on the basis of genetic and immuno-toxic factors. The model should help us to understand how agranulocytosis can be caused by various antipsychotics and how it can be treated. However, it is not yet possible to identify patients who are particularly at risk for CIA.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 295-302]

KEY WORDS agranulocytosis, clozapine, genetic predisposition to disease, risk factors