

## Agranulocytose door clozapine

R. C. KOK, W. A. VEENHOVEN EN M. J. HOOGSCHAGEN

Clozapine is een atypisch antipsychoticum. Het is een dibenzodiazepine-derivaat, verwant aan de tricyclische antidepressiva. Het heeft in vergelijking met de klassieke antipsychotica vrijwel geen extrapiramidale bijwerkingen.<sup>1</sup> Het middel is mogelijk effectief bij de behandeling van positieve en negatieve schizofrene symptomen.<sup>2,3</sup> Dit laatste effect kan deels berusten op de verdwijning van bijwerkingen van eerder gegeven neuroleptica.

Clozapine kan effectief zijn bij de behandeling van chronische psychosen die op adequate doseringen van andere antipsychotica geen verbetering laten zien.<sup>2,4</sup> Het is evenwel een verre van ideaal middel gezien de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen: vooral 'grand-mal'-insulten bij oplopende doseringen en het risico van agranulocytose met het daaraan verbonden ongemak van bloedcontroles,<sup>1,5,6</sup> eens in de 1-2 weken. Recentelijk is door de Hoofdingspectie gewezen op de te volgen procedure ter opsporing van beginnende bloeddyscrasieën, te weten wekelijkse controle van het leukocytenaantal in het bloed gedurende de eerste 18 weken, gevolgd door maandelijks controle zolang de behandeling duurt. Verder moeten patiënt of verpleging bij een beginnende infectie direct de behandelend arts waarschuwen.<sup>3</sup> Granulocytopenie kan in zeer korte tijd ontstaan, zoals wij onlangs bij een patiënt konden waarnemen.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 39-jarige man, had sinds 1975 chronische schizofrenie, met als bijkomende problemen suïcidepogingen en druggebruik. Sinds 1987 had hij een anusprolaps, waarbij als gevolg van manipuleren vanaf 1989 hypochrome anemie was ontstaan. Deze anemie bleef ook bestaan na rectopexie in 1990 (hemoglobine (Hb)-concentratie 6,3-6,6 mmol/l).

Behandeling met voldoende hoog en lang gedoseerde klassieke neuroleptica, levomepromazine, pipamperon, perfenazine, haloperidol en broomperidol, leverde onvoldoende beheersing van de psychotische verschijnselen op. Om deze reden werd begin 1991 een behandeling begonnen met clozapine, oplopend van 50 naar 500 mg per dag. De dosering van de klassieke neuroleptica werd in enkele weken verminderd, en daarna werd deze behandeling gestopt. De psychotische verschijnselen namen onder clozapinebehandeling af. Wekelijks vond controle plaats van de bloedleukocytenaantallen. Het beloop van de hematologische waarden is weergegeven in de figuur.

Algemeen Psychiatrisch Centrum Amsterdam, Santpoort-Zuid.  
R.C.Kok, assistent-geneeskundige (locatie Centrum/Oud-West/Noord); mw.M.J.Hoogschagen, psychiater (locatie Oost/Zuid-Oost).  
Kennemer Gasthuis, locatie Zeeweg, afd. Interne Geneeskunde, IJmuiden.

Dr. W.A.Veenhoven, internist.

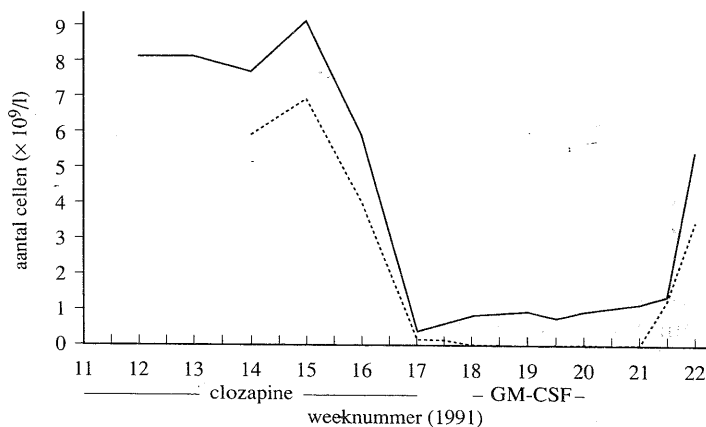
Correspondentie-adres: R.C.Kok, Academisch Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

### SAMENVATTING

Dit artikel beschrijft een met clozapine behandelde psychose-patiënt bij wie zich in korte tijd agranulocytose ontwikkelde. Er wordt gewezen op het belang van de voorschriften zoals recentelijk geformuleerd door de Hoofdingspectie (wekelijkse controle van het leukocytenaantal gedurende 18 weken, daarna maandelijks controle). Als een patiënt niet in staat is ziekteverschijnselen aan te geven, is goede verpleegkundige instructie nodig. Bij vermoeden van infectie is spoedbepaling van het witte bloedbeeld geïndiceerd.

Na circa 6 weken kreeg patiënt keelpijn, hoge koorts, slikklachten en daarna een opgezette hals. Er bleek ernstige leukopenie te bestaan. De toediening van clozapine werd gestaakt en patiënt werd overgeplaatst naar het Kennemer Gasthuis, eerst naar de afdeling KNO (dr.G.Hofman, KNO-arts), later naar de afdeling Interne Geneeskunde. De medicatie bij opname bestond uit clozapine 500 mg dd en promethazine 25 en 50 mg dd. Bij onderzoek was de lichaamstemperatuur 39,2°C, later 40,4°C. Er waren opgezette rode tonsillen met een wit beslag. Rechts in de hals waren 2 pijnlijke lymfklieren van 3 cm diameter palpabel. De bovenliggende huid was rood en oedemateus. Het verdere lichamelijke onderzoek leverde geen afwijkingen op.

Het laboratoriumonderzoek leverde als belangrijkste bevindingen: BSE: 83 mm in het 1e uur, Hb-concentratie: 5,9 mmol/l, trombocytenaantal: 178, leukocytenaantal:  $0,3 \times 10^9/l$ , met bij differentiatie 99% lymfocyten, 0% segmentkernigen (zie de figuur) en 1% monocyten. De serum-ijzerconcentratie was  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  (normaal: 1-32) en de transferrineconcentratie 29  $\mu\text{mol/l}$  (normaal: 25-45). De uitslag van onderzoek op antistoffen tegen granulocyten was negatief. Het verdere standaardonder-



Het verloop van het totale aantal leukocyten (—) en van het aantal granulocyten (.....) in het bloed van patiënt A tijdens behandeling met clozapine en met 'granulocyte-macrophage-colony stimulating factor' (GM-CSF).

zoek leverde normale bevindingen op. Herhaalde kweken van bloed, urine, sputum en een keelwab lieten behalve *Candida albicans* in keel en sputum geen groei zien. Röntgenonderzoek van de thorax en echografisch onderzoek van de bovenbuik leverden geen afwijkingen op. Onderzoek van het beenmerg, zowel cytologisch als histologisch, toonde een vrijwel ontbreken van myelopoëse en een vrij sterke megakaryocytopoëse en erytropoëse met tekenen van dysplasie. Er was een opvallende stromareactie, met een lymfocytair infiltraat (A. Rijlaarsdam, patholoog-anatoom, GGD Haarlem). De diagnose werd gesteld op 'acute tonsillitis en agranulocytose, zeer waarschijnlijk door clozapine'.

Alle bestaande medicatie werd gestaakt en antibiotische behandeling werd gegeven met combinaties bactericide middelen, partiële darmdecontaminatie en later ook amfotericine B en flucytosine in verband met longinfiltraten die candidiasis deden vermoeden. De lichaamstemperatuur bleef 2 weken hoog, omstreeks 39-40°C, en de granulocytopenie bleef bestaan. Vanaf de 2e opnameweek werd 'granulocyte-macrophage-colony stimulating factor' (GM-CSF) 400 mg per dag subcutaan gegeven. Twee weken later was het leukocytenaantal  $0,9 \times 10^9/l$ , het granulocytenaantal  $0 \times 10^9/l$ , terwijl trombocytopenie was ontstaan ( $40 \times 10^9/l$ ).

De behandeling met antibiotica werd gestopt. Mede in verband met de myelodysplasie werd patiënt overgeplaatst naar het infectie paviljoen van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (M.R. Schaafsma, internist). Hier werd erytromycine gegeven wegens longinfiltraten en vermoeden van atypische pneumonie. In deze periode trad snel herstel op: toenemende myelopoëse in het beenmerg, snel gevolgd door stijging van het aantal granulocyten in het bloed en dalende lichaamstemperatuur. Patiënt kon ten slotte in goede toestand naar het psychiatrisch centrum worden teruggeplaatst. Het bloedbeeld herstelde zich volledig, ook de trombocytopenie. Helaas ontstond weer vrij spoedig het kenmerkende psychotische beeld bij patiënt, waarvoor nog geen bevredigende medicamenteuze oplossing werd gevonden.

Later opnieuw ingestelde behandeling met promethazine deed geen granulocytopenie ontstaan. In de acute fase en na herstel waren de uitslagen van directe en indirecte immunofluorescentie op antistoffen tegen granulocyten negatief.

#### BESCHOUWING

Uit het klinische beloop en de tijdsrelatie tussen clozapine-toediening, het ontstaan van agranulocytose en het latere herstel van het bloedbeeld, is het zeer aannemelijk dat de agranulocytose bij onze patiënt door clozapine is ontstaan. Het betrof hier een hypoplastische vorm van agranulocytose, zoals ook wel kan ontstaan door behandeling met fenothiazinen. Het mechanisme is niet duidelijk, maar zou kunnen berusten op geïnduceerde auto-immuniteit tegen myeloïde voorlopercellen.

Wellicht heeft de dysplasie van het beenmerg bijgedragen aan het opvallend snelle begin van de agranulocytose na aanvang van de toediening van clozapine (binnen 6 weken; zie de figuur). Agranulocytose treedt meestal op tussen de 8e en de 18e week na het begin van de behandeling, bij 50% van de patiënten binnen 12 en bij 75% binnen 26 weken met een uitloop tot 1 jaar.<sup>13</sup>

De kans op agranulocytose door clozapine bedraagt ongeveer 0,5-3% volgens buitenlandse bronnen; in Nederland zijn nog geen cijfers voorhanden.<sup>7</sup> De opgegeven sterfte wisselt, afhankelijk van de mate waarin met regelmaat naar bloeddyscrasieën is gezocht, van 2 tot

35%; bij complicerende infecties wordt een sterfte boven 50% opgegeven.<sup>1</sup>

Deze casus van agranulocytose na toediening van clozapine, met complicerende secundaire infecties, geeft aan dat waakzaamheid geboden is bij behandeling met clozapine. De patiënt is vaak niet in staat ziekteverschijnselen aan te geven en goede instructie van de betrokken verpleegkundigen is dan ook nodig. Verder pleiten wij op grond van deze ziektegeschiedenis voor wekelijkse in plaats van 2-wekelijkse bloedcontrole. Dat is niet in overeenstemming met de Amerikaanse opvatting, wel met die van de Hoofdinspectie.<sup>3,7</sup> Bij vermoeden van een infectie blijven spoedbepalingen van leukocytenaantal en -differentiebeeld geïndiceerd.

#### ABSTRACT

*Agranulocytosis caused by clozapine.* – This article describes clozapine-induced agranulocytosis in a psychotic patient. The importance of instructions to medical personnel is stressed especially if the patient is unable to mention symptoms. Leucocyte counts should be performed every week during the first 18 weeks of treatment, thereafter every month. In case of suspicion of infection immediate leukocyte count and differential are necessary.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324: 746-54.
- <sup>2</sup> Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- <sup>3</sup> Vree PH, Lamping-Goos MD, Leponex R. Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Rijswijk: Hoofdinspectie van de Volksgezondheid voor geneesmiddelen, 1991.
- <sup>4</sup> Owen Jr RR, Beake BJ, Marby D, Dessain EC, Cole JO. Response to clozapine in chronic psychotic patients. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 253-6.
- <sup>5</sup> Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; ii: 611.
- <sup>6</sup> Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; ii: 657.
- <sup>7</sup> Offerhaus L. Clozapine: een uitzonderlijke rentree. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 925-7.

Aanvaard op 18 februari 1992

#### Bladvulling

*Ruzie, straf en vergeving*  
*Schiedam e. O.* wenschot voor te stellen de volgende motie:

'De vergadering, betreurende, dat het bureau van het Hoofdbestuur schromelijk is te kort geschoten in zijn verplichtingen, vertrouwend dat zulks in het vervolg niet meer zal plaats hebben, verklaart Art. 88 al. 3 niet van toepassing.'

Geneeskundigen schijnen strenge rechters te zijn. Naar Sprekers meening behoeft de Vergadering niet streng te zijn. Het gevoel een verzuim gepleegd te hebben is reeds een straf. Laat het daarmee uit zijn.

(Handelingen vergadering Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1892; 36 II: 937.)