

LET OP!

Granulocytopenie bij gebruik van olanzapine (Zyprexa®) en quetiapine (Seroquel®)

Een bijwerking van klassieke antipsychotica is het optreden van extrapiramidale stoornissen. Atypische antipsychotica, zoals clozapine (Leponex®), veroorzaken deze stoornissen minder. Een belangrijk nadeel van clozapine is het risico van granulocytopenie en agranulocytose (aantal granulocyten $<1,5 \times 10^9/l$ resp. $<0,5 \times 10^9/l$ en gepaard gaand met koorts of andere symptomen van een infectie).^{1 2} Ongeveer 1% van de gebruikers van clozapine ontwikkelt agranulocytose (*Gebu 1995; 29: 23-27*). In respectievelijk 1996 en 1998 kwamen de aan clozapine verwante verbindingen olanzapine en quetiapine in de handel. Tijdens klinische onderzoeken werd geen granulocytopenie of agranulocytose waargenomen.^{3 4} Nu toepassing van deze middelen bij grote aantallen patiënten plaatsvindt, is het noodzakelijk om aandacht te schenken aan meldingen van zeldzame bijwerkingen, zoals bloedbeeldafwijkingen.

De Stichting Lareb ontving tot op heden zes meldingen van afwijkingen van het witte bloedbeeld in vermoede samenhang met olanzapine, waarvan vier gevallen van granulocytopenie. Ook een melding van granulocytopenie toegeschreven aan quetiapine werd ontvangen. Drie van deze meldingen worden hieronder beschreven. De eerste melding betreft een 27-jarige man die voor psychotische klachten werd behandeld met olanzapine 1 dd 10 mg. De uitgangswaarde van het aantal leukocyten bedroeg $5,1 \times 10^9/l$. Na 18 dagen olanzapine te hebben gebruikt, daalde het aantal leukocyten tot $3,2 \times 10^9/l$, waarvan $1,4 \times 10^9/l$ granulocyten. Olanzapine werd gestaakt en twee weken hierna was het aantal leukocyten van deze patiënt gestegen tot $7,0 \times 10^9/l$. Deze patiënt had, voorafgaand aan de behandeling met olanzapine, tweemaal clozapine toegediend gekregen en beide keren een milde leukopenie ontwikkeld met als laagste waarde $2,9 \times 10^9/l$.

De tweede melding betreft een 23-jarige vrouw met schizofrenie. Zij werd aanvankelijk behandeld met penfluridol in combinatie met pimozide en later lithium. Wegens onvoldoende resultaat werd gestart met clozapine in een oplopende dosering tot 200 mg/dag, waarna de patiënte spectaculair verbeterde. In de achtste week van de behandeling ontwikkelde zij echter agranulocytose. De clozapine werd gestaakt en het aantal leukocyten herstelde zich binnen twee weken tot $6,7 \times 10^9/l$. Vervolgens werd olanzapine 1 dd 10 mg gebruikt. Ongeveer 10 dagen na aanvang ontwikkelde zich opnieuw leukopenie (leukocyten $3,7 \times 10^9/l$, granulocyten $1,3 \times 10^9/l$). Het gebruik van olanzapine werd gestopt, waarna het aantal leukocyten zich binnen een week normaliseerde.

De derde melding betreft een 22-jarige man, die sinds 3 jaar bekend was met schizofrenie van het paranoïde type. Aanvankelijk werd hij behandeld met diverse antipsychotica (haloperidol, risperidon, flufenazinedecanoaat, olanzapine, sertindol en sulpiride), maar deze behandeling ging gepaard met ernstige bijwerkingen, waaronder tardieve dyskinesieën en lethargie. Hij had bij opname $4,3 \times 10^9/l$ leukocyten, waarvan $3,0 \times 10^9/l$ granulocyten. Vervolgens werd hij behandeld met quetiapine, aanvankelijk

50 mg/dag maar binnen een maand geleidelijk verhoogd tot de aanbevolen dosering van 350-400 mg/dag, waarop hij gunstig reageerde. Daar de patiënt alsnog instemde met omschakeling naar clozapine werd, voordat met clozapine werd begonnen, het bloedbeeld gecontroleerd. Het aantal leukocyten ($2,3 \times 10^9/l$) en granulocyten ($0,7 \times 10^9/l$) bleek sterk te zijn gedaald. Het gebruik van quetiapine werd gestaakt. Twee dagen later was het aantal granulocyten gestegen tot $1,7 \times 10^9/l$.

Ook recent gepubliceerde ziektegeschiedenissen suggereren dat granulocytopenie en agranulocytose kunnen optreden als bijwerking van olanzapine.⁵⁻⁸ Over het algemeen toonden de patiënten geen bijbehorende klinische symptomen en trad binnen 1 week na staken van olanzapine herstel op. Een aantal van de beschreven patiënten ondervond eerder een soortgelijke reactie bij gebruik van clozapine. Ook in de hierboven beschreven meldingen hadden patiënten afwijkingen in het aantal leukocyten tijdens het gebruik van clozapine. Daarnaast zijn er patiënten beschreven met clozapine-geïnduceerde afwijkingen van de leukocyten, die geen hematologische afwijkingen ontwikkelden tijdens het gebruik van olanzapine.³⁻⁹ Olanzapine kan het herstel van clozapine-geïnduceerde granulocytopenie vertragen van gemiddeld 3 naar 21 dagen, indien direct met olanzapine wordt aangevangen na het staken van clozapine.¹⁰⁻¹¹ Granulocytopenie of agranulocytose tijdens gebruik van quetiapine is (nog) niet in de literatuur gemeld. De hier beschreven melding doet vermoeden dat granulocytopenie in zeldzame gevallen kan vóórkomen als gevolg van gebruik van quetiapine. Ook in de databank van het Uppsala Monitoring Centre (WHO) bevinden zich onder de 395 meldingen van bijwerkingen tijdens gebruik van quetiapine 7 gevallen van agranulocytose.

Conclusie.

Men dient bij olanzapine en quetiapine rekening te houden met het mogelijk optreden van granulocytopenie. In geval van een eerdere clozapine-geïnduceerde granulocytopenie lijkt het aan te bevelen om tijdens een behandeling met olanzapine of met quetiapine het bloedbeeld te controleren. U wordt verzocht soortgelijke en andere bijwerkingen te melden bij de Stichting Lareb.

1. Kurz M, et al. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1995; 118: 52-56.
2. Beasley CM jr, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase result of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111-123.
3. Beasley CM jr, et al. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 10): 13-17.
4. Tollefson GD, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457-465.
5. Meissner W, et al. Reversible leucopenia related to olanzapine. *Mov Disord* 1999; 14: 872-873.
6. Steinwachs A, et al. Two cases of olanzapine-induced reversible neutropenia. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 154-156.
7. Naumann R, et al. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354: 566-567.
8. Benedetti F, et al. Olanzapine-induced neutropenia after clozapine-induced neutropenia. *Lancet* 1999; 354: 567.
9. Swartz JR, et al. Olanzapine treatment after clozapine-induced granulocytopenia in 3 patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 119-121.
10. Lambert T. Olanzapine after clozapine: the rare case of prolongation of granulocytopenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 591-592.
11. Flynn SW, et al. Prolongation of clozapine—induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 494-495.