

Quetiapine en leucocytopenie/granulocytopenie

Inleiding

Quetiapine (Seroquel®) is een nieuw atypisch antipsychoticum met benzodiazepine-achtige structuur. Het geneesmiddel werd in 1998 geïntroduceerd op de Nederlandse markt. Als bijwerkingen zijn ondermeer beschreven slaperigheid, asthenie, rhinitis, hypotensie, tachycardie, duizeligheid, droge mond, dyspepsie, obstipatie, en gewichtstoename¹.

Quetiapine is structureel verwant aan clozapine, een atypisch antipsychoticum dat gepaard kan gaan met agranulocytose met mogelijk fatale consequenties². Wekelijkse controle van het bloedbeeld gedurende de eerste drie maanden is derhalve verplicht. De Stichting Lareb ontving een melding van leukopenie en granulocytopenie in samenhang met quetiapine als monotherapie.

Casuïstiek

Een 22-jarige man was sinds 3 jaar bekend met schizofrenie van het paranoïde type.

Aanvankelijk werd hij behandeld met diverse antipsychotica (haloperidol, risperidon, flufenazine decanoate, olanzapine, sertindole and supiride), maar dit ging gepaard met het optreden van ernstige bijwerkingen waaronder tardieve dyskinesieën en lethargie. Vanwege psychotisch getinte conflicten met zijn ouders ontstond was een onbeheersbare situatie ontstaan, met als gevolg een gedwongen opname in een psychiatrisch ziekenhuis.

Bij binnenkomst werd een vermagerde man gezien (52 kg, 180 cm, QI 16.0), maar vitale parameters en laboratoriumwaarden waren normaal, inclusief leukocyten ($4.3 \times 10^9/l$; 69.7% granulocyten). Het doel was om patiënt te behandelen met clozapine, maar hij weigerde vanwege de angst voor hematologische bijwerkingen. Patiënt vertoonde in het verleden geen afwijkingen van het bloedbeeld. Hij werd vervolgens behandeld met quetiapine, aanvankelijk 50 mg daags, maar binnen een maand geleidelijk verhoogd tot de aanbevolen dosering van 350-400 mg daags. Patiënt reageerde gunstig op behandeling met quetiapine. Hij werd spraakzamer en coöperatiever en stemde in met behandeling met clozapine. De routinemeting die hieraan voorafging liet een verlaagd aantal leukocyten zien ($2.4 \times 10^9/l$; 33% granulocyten). Omdat, volgens informatie van de registratiehouder, leukopenie meestal tijdelijk van aard is (± 2 weken), werd besloten om het gebruik van quetiapine te continueren. Bij de opeenvolgende meting bleek het aantal leukocyten opnieuw laag ($2.4 \times 10^9/l$; 30% granulocyten).

Na staken steeg het aantal leukocyten binnen twee dagen ($3.7 \times 10^9/l$; 46% granulocyten). Tijdens het gebruik of na staken van quetiapine werden geen klinische symptomen of infecties waargenomen. In overleg met de hematoloog werd clozapine gestart vanwege het optreden van psychotische symptomen. Gedurende de opeenvolgende twee maanden varieerde het leukocytenaantal tussen $2.6 \times 10^9/l$ and $4.06 \times 10^9/l$ met respectievelijk 39.9 en 62.5 % granulocyten.

Bespreking

De huidige ziektegeschiedenis toont een duidelijke, maar asymptomatische leukopenie met granulocytopenie in een overig gezonde patiënt tijdens het gebruik van quetiapine. Aanvankelijk werd het gebruik gecontinueerd, maar quetiapine werd gestaakt toen het granulocytenaantal de kritische grens van $0.5 \times 10^9/l$ naderde. De positieve tijdsrelatie tussen het gebruik van quetiapine en de daling van het aantal leukocyten/granulocyten, inclusief het snelle herstel na staken, doet een causale relatie vermoeden. Leukocytenaantallen tijdens het gebruik van quetiapine werden gemeten vanwege de toevallige beslissing om clozapine te gebruiken. Het is dus waarschijnlijk dat de leukopenie/granulocytopenie anders onopgemerkt was gebleven. Voor zover bekend is een dergelijke ziektegeschiedenis niet eerder in de literatuur beschreven.

Neutropenie in vermoede samenhang met quetiapine is zes maal gemeld bij het Uppsala Monitoring Centre van de Wereldgezondheidsorganisatie. In fase II en III studies met een follow up van vier maanden trad leukopenie en neutropenie op in respectievelijk 1.0 % (22/2162) en 3.9 % (84/2162) van de met quetiapine behandelde patiënten. In open, ongecontroleerde studies werd ongeveer dezelfde percentage waargenomen. 0.7% (9/1256) van de patiënten werden teruggetrokken vanwege leukopenie en/of granulocytopenie.

Het mechanisme van leucopenie/granulocytopenie in vermoede samenhang met quetiapine is niet bekend. Quetiapine is structureel verwant aan olanzapine en het dibenzodiazepine clozapine¹. Olanzapine is enkele malen in verband gebracht met hematologische bijwerkingen³. De oorzaak van clozapine-geïnduceerde agranulocytose, dat voorkomt bij 1 op de 10.000 behandelde patiënten, is wel toegeschreven aan een metabole depressie van de granulocytopoëse^{4,5}.

Conclusie

Hoewel de huidige ziektegeschiedenis een asymptomatische leukopenie/granulocytopenie betreft, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van meer ernstige agranulocytose, zeker nu de met quetiapine behandelde populatie patiënten gestaag toeneemt. Totdat meer informatie beschikbaar is betreffende het risico van quetiapine lijkt het daarom verstandig om routinematig het leukocytenaantal te meten, zoals bij clozapine. Publicatie van soortgelijke ziektegeschiedenissen en farmacoepidemiologisch onderzoek in de toekomst zullen meer inzicht geven in de frequentie en ernst van quetiapine-geïnduceerde hematologische afwijkingen.

Referenties

1. Goren JL, Levin GM. Quetiapine, an atypical antipsychotic. *Pharmacotherapy* 1998 Nov-Dec;18(6):1183-94.
2. Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis *Lancet* 1975 Oct 4;2(7936):657.
3. Anonymous. Olanzapine: hematological reactions. *CMAJ* 1998; 159(1):81-2,85-6.
4. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand* 1977 Oct;56(4):241-8.
5. Utrecht JP. Reactive metabolites and agranulocytosis. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:83-8.

- Eerste beschrijving in Engelstalige literatuur van leucocytopenie/ granulocytopenie in vermoede samenhang met quetiapine.