



# Nøytropeni ved behandling med antipsykotika

---

## KLINISK OVERSIKT

### HENRIK ANDREAS TORP

E-post: henrik.andreas.torp@ous-hf.no

Avdeling for farmakologi

Oslo universitetssykehus

Han har bidratt med idé og litteratursøk samt utforming, revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Henrik Andreas Torp er spesialist i anesthesiologi og lege i spesialisering i klinisk farmakologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### BJARTE NYSTØYL

Senter for psykofarmakologi

Diakonhjemmet Sykehus

Han har bidratt med idé og litteratursøk samt utforming, revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Bjarte Nystøyl er spesialist i psykiatri og lege i spesialisering i klinisk farmakologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Nøytropeni og agranulocytose hører til de mest alvorlige og fryktede bivirkningene av antipsykotika. Hos pasienter som rammes, er det risiko for både infeksjon og forverring av den psykotiske grunnlidelsen, da nøytropeni og agranulocytose ofte krever seponering av den antipsykotiske behandlingen. Årsaken er trolig multifaktoriell. Når pasienter som behandles med antipsykotika får feber eller andre infeksjonssymptomer, bør nøytropeni vurderes som differensialdiagnose.

Hematologiske bivirkninger kan forekomme ved bruk av en rekke legemidler, og er også velkjente ved bruk av antipsykotika (1). I 1974, kort tid etter at klozapin ble introdusert på det europeiske markedet, døde åtte klozapinbehandlede pasienter i Finland etter at de utviklet agranulocytose. Dette førte til at legemidlet raskt ble trukket fra markedet. Takket være klozapins terapeutiske overlegenhet sammenlignet med andre antipsykotika ble det reintrodusert mot slutten av 1980-årene, under forutsetning av at pasienter som skulle behandles med klozapin, ble underlagt rutinemessig monitorering av hematologiske verdier (2). Siden den gang har fokuset på hematologiske bivirkninger økt, og det har blitt publisert kasuistikker og oversiktsartikler som beskriver tilfeller av nøytropeni og agranulocytose ved behandling med så vel første- som annengenerasjons antipsykotika (1).

Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over forekomsten av og mekanismene bak nøytropeni som oppstår ved behandling med antipsykotika, og å skissere noen strategier for forebygging og håndtering av denne potensielt livstruende bivirkningen. Kunnskapsgrunnlaget for artikkelen er forfatterens egne erfaringer fra klinisk praksis og farmakologisk rådgivning til klinikere samt usystematiske søk i medisinske litteraturlagere som Medline og Embase.

## Definisjoner og forekomst

Nøytropeni er ikke enhetlig definert i litteraturen, men en hyppig brukt definisjon i denne sammenhengen er et antall nøytrofile granulocytter  $< 1,5 \cdot 10^9/l$  (3). Alvorlighetsgradene av nøytropeni er gjengitt i tabell 1. Termen agranulocytose betyr egentlig fravær av sirkulerende granulocytter (både nøytrofile, eosinofile og basofile) og defineres gjerne som et antall nøytrofile granulocytter  $< 0,1 \cdot 10^9/l$  (4). I noe litteratur brukes imidlertid agranulocytose synonymt med alvorlig nøytropeni.

### Tabell 1

Inndeling av nøytropeni etter alvorlighetsgrad, basert på betraktninger i (3) og (4). Enkelte definerer agranulocytose som antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \cdot 10^9/l$ .

Alvorlighetsgrad av nøytropeni	Antall nøytrofile granulocytter
Mild nøytropeni	$1,0-1,5 \cdot 10^9/l$
Moderat nøytropeni	$0,5-1,0 \cdot 10^9/l$
Alvorlig nøytropeni	$< 0,5 \cdot 10^9/l$
Agranulocytose	$< 0,1 \cdot 10^9/l$

Omkring 4 % av pasienter som behandles med klozapin, utvikler nøytropeni, og 1 % utvikler alvorlig nøytropeni eller agranulocytose. Insidensen er størst i løpet av det første behandlingsåret, og i over halvparten av tilfellene oppstår nøytropenien i løpet av de to første månedene (3). Fra og med det andre behandlingsåret er den årlige insidensen ubetydelig (1). I en studie av pasienter som var innlagt på sykehus på grunn av forverring av schizofreni, ble 1,6 % rammet av nøytropeni etter at behandling med kvetiapin ble initiert mens de var innlagt (5). Når det gjelder andre antipsykotika, finnes det mange kasuistikker, men få studier av insidensen av nøytropeni og agranulocytose. I et tysk materiale var insidensen størst ved behandling med klozapin, etterfulgt av perazin (et fenotiazinderivat, ikke markedsført i Norge), olanzapin, risperidon og haloperidol (6). Nyere studier fra Østerrike og Island antyder at disse bivirkningene opptrer med omtrent samme hyppighet ved behandling med andre antipsykotika som ved klozapinbehandling (7, 8). Dødsfall som følge av nøytropeni forekommer hos kun 0,013 % av pasienter som behandles med klozapin (3).

## Mekanismer

Etiologien bak nøytropeni som bivirkning av antipsykotika er ikke fullstendig klarlagt. Risikoen for nøytropeni ved klozapinbehandling synes ikke å være korrelert til serumkonsentrasjoner av klozapin, og bivirkningen er derfor ikke å regne som doseavhengig (9). Både toksiske og immunologiske mekanismer er involvert, og genetiske faktorer spiller trolig også en betydelig rolle. Insidensen øker med alderen, og dette kan tyde på en akkumulering av risikofaktorer hos eldre pasienter (3).

Fra både klozapin og olanzapin, som er strukturelt beslektede, kan det dannes reaktive metabolitter (nitreniumioner) som er direkte toksiske ved at de bindes kovalent til molekyler i cellemembranene til de nøytrofile granulocytterne (10). For flertallet av øvrige antipsykotika er tilsvarende mekanismer ikke kjent. For eksempel har risperidon, som har en kjemisk oppbygning ulik klozapin og olanzapin, ingen kjente toksiske metabolitter som kan skade granulocytter på samme måte (11).

Resultater fra immunologisk forskning taler for at bivirkningen er immunmediert. Det kan forklare hvorfor pasienter som tidligere har utviklet nøytropeni under behandling med klozapin, ofte raskt utvikler nøytropeni igjen ved ny eksponering for klozapin (2, 10). Det er også kjent at pasienter som utvikler nøytropeni under antipsykotisk legemiddelbehandling, ofte rammes av samme bivirkning selv ved bytte til andre

antipsykotika (1, 11).

Genetisk variasjon, særlig i humane leukocytantigener (HLA), har vært studert med henblikk på å kartlegge risikofaktorer for å utvikle nøytropeni (2). Hittil har ingen genetiske analyser av HLA-varianter vist seg å kunne predikere risiko med tilstrekkelig høy sensitivitet.

## Monitorering

Til tross for at flertallet av antipsykotiske legemidler har vært assosiert med tilfeller av nøytropeni, er det kun behandling med klozapin som krever rutinekontroller av antall leukocytter og nøytrofile granulocytter. Den norske preparatomtalen (SPC, summary of product characteristics) angir at antallet leukocytter og nøytrofile granulocytter må være henholdsvis  $\geq 3,5 \cdot 10^9/l$  og  $\geq 2,0 \cdot 10^9/l$  før behandlingsstart, og at verdier  $< 3,5 \cdot 10^9/l$  respektive  $< 1,5 \cdot 10^9/l$  er grunnlag for seponering (12). Videre angir den at kontrollene må finne sted ukentlig de første 18 ukene av behandlingen og deretter hver fjerde uke. Dette er i tråd med retningslinjene i flere andre land (13). For øvrig varierer retningslinjene i stor grad fra land til land, og studier viser at intervallene mellom prøvetakingene i praksis er lengre enn anbefalt, uten at dette har påvirket insidensen av nøytropeni (8). Siden nærmere 90 % av tilfellene av nøytropeni ved klozapinbehandling opptrer i løpet av det første året, har flere tatt til orde for at varigheten av monitoreringen kan begrenses til ett år (3).

## Tiltak ved nøytropeni

Nøytropeni bør være med i de differensialdiagnostiske overveielser når pasienter som behandles med antipsykotika, får feber, sår hals eller andre infeksjonssymptomer. Differensialtelling av leukocytter bør derfor utføres på vid indikasjon. Infeksjoner og sepsis ved nøytropeni må behandles aggressivt etter generelle prinsipper og gjeldende retningslinjer for febril nøytropeni (4). Dette innebærer som regel innleggelse i indremedisinsk avdeling.

Vanligvis er nøytropenien selvbegrensende forutsatt at det utløsende legemidlet seponeres. Ifølge den norske preparatomtalen og flere lands nasjonale retningslinjer skal klozapin seponeres umiddelbart allerede ved mild nøytropeni (12, 13). Epidemiologiske studier viser at kun en fjerdedel av pasienter med mild nøytropeni utvikler alvorlig nøytropeni, og det har derfor blitt satt spørsmålsteget ved hvorvidt denne seponeringspraksisen er rasjonell. Retningslinjene i USA er mer liberale og anbefaler opphold i behandlingen først ved moderat nøytropeni (3, 10). Når det gjelder andre antipsykotika, er det ikke etablert tilsvarende anbefalinger for håndtering av nøytropeni, men dette er i varierende grad nevnt i preparatomtalen til det enkelte legemiddel. Prinsippene som omtales i denne artikkelen, vil i mange tilfeller også kunne være overførbare til andre antipsykotika enn klozapin.

For klinikere byr det ofte på utfordringer når en pasient må slutte med klozapin og bytte til et annet antipsykotikum, siden klozapin først og fremst er forbeholdt tilfeller av behandlingsresistent schizofreni. I tillegg til faren for at det nye legemidlet ikke gir ønsket effekt, er det som nevnt også risiko for at pasienten utvikler nøytropeni etter oppstart av behandling med andre antipsykotika. Valg av legemiddel er vanskelig fordi flertallet av antipsykotika har vært assosiert med nøytropeni i minst én kasuistikk. Til pasienter som har gjennomgått episoder med nøytropeni ved behandling med flere ulike antipsykotika, har amisulprid vært trukket frem som et behandlingsalternativ (1). Inntil nylig var det ikke publisert tilfeller av nøytropeni eller agranulocytose ved amisulpridbehandling, noe som satte legemidlet i en særstilling blant antipsykotika. Imidlertid ble det i 2016 publisert en kasuistikk fra Storbritannia som beskriver nettopp et tilfelle av agranulocytose hos en pasient som ble behandlet med amisulprid (14). Uavhengig av hvilket antipsykotikum som velges, bør monitorering av antall nøytrofile granulocytter fortsette en tid etter et bytte.

En behandlingsstrategi er å stimulere til økning av antallet sirkulerende granulocytter. Bruk av granulocyttkolonistimulerende faktorer (G-CSF) ved nøytropeni assosiert med

antipsykotika har ikke vært studert i randomiserte, kontrollerte studier, men det er i en rekke kasuistikker beskrevet at slik behandling har redusert varigheten av nøytropeni (15). Spesialist i blodsykdommer bør konsulteres i tilfeller der det er aktuelt å starte behandling med G-CSF. Litium har vært brukt som tilleggsmedikasjon til klozapin hos pasienter med lavt antall nøytrofile granulocytter (16). Litium stimulerer til proliferasjon av hvite blodceller gjennom flere mekanismer, men også her består kunnskapsgrunnlaget for en stor del av kasuistikker, og man mangler evidens for å kunne anbefale slik behandling på et generelt grunnlag.

## Reeksponering

På grunn av risiko for nye episoder fraråder preparatomtalen reeksponering når en pasient først har utviklet nøytropeni ved behandling med klozapin (12). En større gjennomgang av kasuistikker viser imidlertid at selv om reeksponering sjelden var vellykket ved agranulocytose, var det vellykket i over halvparten av tilfellene ved mild og moderat nøytropeni (17). Samtidig behandling med G-CSF eller litium ved reeksponering var inkludert i kasuistikkene. Også på dette punktet er retningslinjene i USA mer liberale og åpner for reeksponering dersom fordelene veier opp for risikoen i hvert enkelt tilfelle.

## Konklusjon

Mange mener at de omtalte restriksjonene rundt bruken av klozapin har ført til at for få pasienter tilbys behandling med dette legemidlet, som er det mest effektive ved schizofreni (3). På grunnlag av ny kunnskap er vår oppfatning at anbefalingene, som i mange tilfeller har vært uendrede siden reintroduksjonen i 1980-årene, burde endres slik at flere pasienter kan få nytte av klozapin. Dette gjelder særlig spørsmålet om behovet for monitorering av nøytrofile granulocytter utover første behandlingsår og spørsmålet om hvorvidt reeksponering bør kunne vurderes hos utvalgte pasienter.

---

### LITTERATUR:

1. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 (suppl 1): 27–41. [PubMed][CrossRef]
2. de With SAJ, Pulit SL, Staal WG et al. More than 25 years of genetic studies of clozapine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenomics* 2017; 17: 304–11. [PubMed][CrossRef]
3. Myles N, Myles H, Xia S et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–9. [PubMed][CrossRef]
4. Andrès E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 1235–42. [PubMed][CrossRef]
5. Rahman A, Mican LM, Fischer C et al. Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 822–30. [PubMed][CrossRef]
6. Stübner S, Grohmann R, Engel R et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (suppl 1): S70–8. [PubMed][CrossRef]
7. Rettenbacher MA, Hofer A, Kemmler G et al. Neutropenia induced by second generation antipsychotics: a prospective investigation. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 41–4. [PubMed][CrossRef]
8. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M et al. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 441. [PubMed][CrossRef]
9. Remington G, Agid O, Foussias G et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 505–18. [PubMed][CrossRef]
10. Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms

and monitoring. *Curr Opin Hematol* 2018; 25: 22–8. [PubMed][CrossRef]

11. Manfredi G, Solfanelli A, Dimitri G et al. Risperidone-induced leukopenia: a case report and brief review of literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 102.e3–6. [PubMed][CrossRef]

12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Leponex.  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07579.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07579.pdf) Lest 24.2.2020.

13. Nielsen J, Young C, Ifteni P et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs* 2016; 30: 149–61. [PubMed][CrossRef]

14. Pickard L, Fordham N, Koh M. Amisulpride induced agranulocytosis: a case report. *Ann Hematol* 2016; 95: 1193–5. [PubMed][CrossRef]

15. Lally J, Malik S, Whiskey E et al. Clozapine-associated agranulocytosis treatment with granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. A systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 441–6. [PubMed][CrossRef]

16. Aydin M, İlhan BÇ, Çalışır S et al. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 33–8. [PubMed][CrossRef]

17. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A et al. Clozapine rechallenge after major adverse effects: Clinical guidelines based on 259 cases. *Am J Ther* 2018; 25: e218–23. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 25. mai 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0713

Mottatt 4.11.2019, første revisjon innsendt 14.2.2020, godkjent 24.2.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no