

*Izabela Stanikowska, Anna Żaryn-Jankowska*

## **ANALIZA AGRANULOCYTOZY W PRZEBIEGU KURACJI KŁOZAPINĄ Z ZASTOSOWANIEM W LECZENIU MOLGRAMOSTYMU (rHu GM-CSF)**

I Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

W pracy omówiono problem występowania agranulocytozy w terapii kłozapiną, ryzyko jej wystąpienia i leczenie.

Przedstawiono przypadek kliniczny agranulocytozy w przebiegu kuracji kłozapiną, w leczeniu którego zastosowano GM-CSF (molgramostym), co omówiono w świetle literatury. Podkreślono bezwzględną konieczność cotygodniowego badania obrazu morfologicznego krwi w czasie stosowania kłozapiny, szczególnie w okresie najwyższego ryzyka agranulocytozy, użyteczność stosowania w leczeniu GM-CSF oraz brak przeciwwskazań do terapii neuroleptykami po przebiegu agranulocytozy.

### **Wstęp**

Kłozapina jest wartościowym lekiem stosowanym z wyboru w przypadkach psychoz opornych na klasyczne neuroleptyki lub przy ich złej tolerancji. Jednak leczenie kłozapiną wiąże się z ryzykiem wystąpienia agranulocytozy, wynoszącym 0,8% w ciągu pierwszego roku, wzrastającym do 0,91% w ciągu 1,5 roku (Alvir i wsp. 1993), co jest ryzykiem prawie dziesięciokrotnie wyższym niż przy podawaniu leków fenotiazynowych. Okresem najwyższego ryzyka wystąpienia agranulocytozy jest pierwsze 18 tygodni terapii.

W 84% opisanych w USA przypadkach agranulocytozy (Alvir i wsp. 1993) wystąpiła ona w 3 pierwszych miesiącach kuracji kłozapiną. W badaniach europejskich (Krupp i Barness 1989) w 77% badanych przypadków agranulocytoza wystąpiła w pierwszych 18 tygodniach leczenia. Opisywano jednak również wystąpienie agranulocytozy po roku i 4 latach leczenia (Chengappa 1996).

Mimo badań mechanizmy granulocytopenii w przebiegu terapii kłozapiną nie zostały wyjaśnione. Rozważane są mechanizmy toksyczne, immunologiczne bądź mieszane (Gerson, Meltzer 1992). Oba te typy granulocytopenii polekowej różnią się. W typie toksycznym początek granulocytopenii jest powolny, często związany ze spadkiem erytrocytów i płytek krwi i możliwe, że z poprzednim

uszkodzeniem szpiku kostnego i pierwotnych komórek szpikowych. Typ immunologiczny cechuje gwałtowny (w ciągu 24 godzin) spadek granulocytów. Towarzyszą temu eozynofilia, gorączka i rumień (Hoffbrand 1992).

W granulocytopenii wywołanej klozapiną spotykamy oba przebiegi, stąd postulowane są oba mechanizmy etiologiczne (Gerson, Meltzer 1992). Autorzy ci sugerują również, że za toksyczne mechanizmy granulocytopenii odpowiedzialne są raczej metabolity klozapiny, a nie sama klozapina.

W przypadkach granulocytopenii związanej z klozapiną, w których wykonano badania szpiku kostnego stwierdzono prawidłowy rozkład pierwotnych komórek prekursorów granulocytów, przy spadku liczby form dojrzałych. Nie stwierdzono natomiast zmian w układzie dotyczącym prekursorów erytrocytów i megakariocytów (Gerson 1993).

W związku z niejasną etiologią jedyną metodą zapobiegania agranulocytozie w przebiegu terapii klozapiną pozostaje cotygodniowe badania obrazu morfologicznego krwi w pierwszych miesiącach podawania leku (Salzman 1990). Za agranulocytozę uznaje się spadek granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $500/\text{mm}^3$ . Spadek ogólnej liczby leukocytów poniżej  $3500/\text{mm}^3$  uważamy za leukopenię. Jej wystąpienie wymaga codziennej kontroli leukocytów. Spadek granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $1500/\text{mm}^3$  wymaga bezwzględnego odstawienia leku, spadek ich poniżej  $500/\text{mm}^3$ , izolacji i leczenia hematologicznego.

Ryzyko wystąpienia agranulocytozy w przebiegu kuracji klozapiną zwiększa fakt uprzedniego wystąpienia leukopenii, trombocytopenii przy stosowaniu innych leków, zwłaszcza neuroleptyków lub karbamazepiny (Valevski i wsp. 1993). Wg wielu doniesień ryzyko wystąpienia agranulocytozy w terapii klozapiną, wzrasta przy równoczesnym podawaniu karbamazepiny (Gerson i wsp. 1991, Junghan i wsp. 1993). Donoszono również o przypadkach agranulocytozy przy równoczesnym podawaniu klozapiny oraz ranitydyny (Brenner 1986, Chengappa i wsp. 1996).

Podawanie litu powoduje często leukocytozę. Fakt ten przy jednoczesnym stosowaniu litu i klozapiny może maskować granulocytopenię wywołaną klozapiną (Valevski i wsp. 1993). Leki te stosuje się razem, wymaga to jednak szczególnej ostrożności.

Od początku lat 90. w terapii agranulocytozy polekowej stosowane są dwie substancje białkowe – czynniki stymulujące hematopoezę, zsyntetyzowane przy użyciu metod inżynierii genetycznej. Są to: czynnik stymulujący kolonie granulocytowe (G-CSF-filgrastim) i ludzki rekombinowany czynnik stymulujący kolonie granulocytowo-makrofagowe (GM-CSF-molgramostym). Obie substancje zalecane są w leczeniu leukopenii w następstwie terapii lekami mielosupresyjnymi, cytostatykami, w chorobach przebiegających z niewydolnością szpiku kostnego i przypadkach przeszczepów szpiku, leukopenii związanych z infekcjami (w tym HIV). Z działań niepożądanych leków opisywane są relacje alergiczne, uderzenia gorąca, dreszcze, nudności, bóle mięśni, spadek albumin (Barnas 1992, Bradford 1993, Lamberti 1995, Chengappa 1996).

Gerson (1994) zaleca w przypadkach agranulocytozy, w przebiegu leczenia klozapiną, poza odstawieniem leku, rozpoczęcie podawania G-CSF w ciągu 48 godzin od wystąpienia spadku granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $500/\text{mm}^3$ . Zaleca się podawanie leku w dawce  $450\ \mu\text{g}$ – $600\ \mu\text{g}/\text{dobę}$  podskórnie. Podawanie leku należy kontynuować do uzyskania trwałej wartości granulocytów obojętnochłonnych powyżej  $500/\text{mm}^3$ .

Leczenie agranulocytozy wywołanej klozapiną substancjami G-CSF i GM-CSF omawiają dokładnie Chengappa i wsp. (1996). Autorzy zestawiają dane kliniczne i przebieg terapii dwudziestu publikowanych w literaturze przypadków agranulocytozy w toku terapii klozapiną leczonych G-CSF. Analizując poza tym 11 zebranych w latach 1990–1995 w USA przypadków agranulocytozy, porównują przebieg 6 przypadków leczonych i 5 nieleczonych G-CSF. Dowodzą, że podanie leku skraca okres hospitalizacji internistycznej, zmniejsza koszty leczenia. Poza podawaniem G-CSF – stosowano przy agranulocytozie: izolację, podawanie antybiotyków o szerokim spektrum i mykostatyki.

Istotnym problemem klinicznym jest dalsze leczenie pacjentów, u których po ustąpieniu agranulocytozy i odstawieniu klozapiny występuje zaostrzenie psychozy. Powszechnie uważa się, że nie należy wracać do terapii klozapiną, ponieważ w przypadku ponownego wystąpienia agranulocytozy ma ona gorszy przebieg i rokowanie. Lamberti i wsp. (1990) opisują pacjenta, u którego po kilku latach od wystąpienia agranulocytozy w przebiegu leczenia klozapiną wrócono do podawania leku. Agranulocytoza wystąpiła ponownie i miała ciężki przebieg.

W większości opisywanych przypadków agranulocytozy, przy pogorszeniu stanu psychicznego wracano do terapii klasycznymi neuroleptykami (Lieberman i wsp. 1989, Changappa 1996) lub risperidonem (Changappa 1996), nie obserwując powikłań hematologicznych.

### Opis przypadku (zestawienie danych w tabeli)

Mężczyzna lat 29, wykształcenie wyższe, żonaty. Poważniej nie chorował, w wywiadzie podano uczulenie na sulfonamidy i ogólną podatność na reakcje alergiczne. Objawy psychozy wystąpiły co najmniej od 6 miesięcy, w czasie pobytu w USA, tam też był hospitalizowany po raz I. W obrazie dominowały urojenia prześladowcze, depresyjne, z częściową systematyzacją i rzutowaniem wstecz, pseudoomamy słuchowe, myślenie symboliczne. Występowały nasilone tendencje samobójcze (2 próby). Przed hospitalizacją w klinice był leczony kolejno tiotiksenem, perfenazyną, a w klinice kolejno perfenazyną oraz klopentiksolem i lewopromazyną (pełna kuracja). Klozapinę (Leponex firmy Sandoz) podawano w dawkach wzrastających do  $600\ \text{mg}/\text{dobę}$ , pod kontrolą obrazu morfologicznego krwi. W 3 tygodniu leczenia pacjent przy pozornej poprawie, w celach samobójczych zażył 30 tabl. estazolamu, w efekcie przeżył 12-godzinną śpiączkę, powikłaną infekcją. Był leczony przez 7 dni doxycykliną i aspiryną. Kuracji klozapiną (poza dniem śpiączki) nie przerwano. Uzyskano dobrą, trwałą

Tabela. Zestawienie danych klinicznych i przebiegu terapii pacjenta

Płeć – M, Wiek – 29 lat	
Rozpoznanie – schizofrenia paranoidalna	
Czas trwania choroby – powyżej 6 miesięcy, hosp. II	
Poprzednie kuracje	tiotiksen 30 mg/dobę perfenazyna 64 mg/dobę klopentiksol maks. 100 mg/dobę + lewopromazyna 200 mg/dobę
Terapia klozapiną 60 dni, maks. 600 mg/dobę	
Inne leki i powikłania	zatrucie estazolamem, doxycyklina, aspiryna (7 dni)
Najniższa wartość leukocytów – 1400/mm <sup>3</sup>	
Najniższa wartość granulocytów obojętnochł. – 28/mm <sup>3</sup>	
Spadek leukocytów poniżej 3500/mm <sup>3</sup> – 9 dni	
Spadek granulocytów obojętnochł. poniżej 500/mm <sup>3</sup> – 9 dni/15 dni	
Objawy kliniczne	wzrost temp. ciała, angina, afty na śluzówkach - od 7 dnia agranulocytozy
Terapia molgramostymem – początek I doba agranulocytozy	
Dawka leku – 150-450 µg podskórnice	
Czas terapii – 17 dni (13 ini. 150 g - 6 ini. 450 µg/dobę)	
Powikłania – miejscowa skórna reakcja alergiczna	
Inne leki i postępowanie	izolacja, antybiotyki (amoxyceklina, biocefal, gentamycyna) mykostatyki (nystatyna, flukonazol) enkorton maks. 30 mg witaminy
Czas trwania terapii – 21 dni	
Po ustąpieniu agranulocytozy	terapia litem, 12 EW, haloperidol maks. 14 mg/24 h (4 miesiące)

Poprawa wolna, remisja dobra klinicznie i społecznie, długotrwała

poprawę stanu psychicznego i aktywności. Obraz morfologiczny krwi kontrolowany co tydzień był prawidłowy. W 60 dniu (9 tyg.) terapii, przy dawce klozapiny 400 mg/dobę wystąpiła leukopenia, a następnego dnia mimo odstawienia klozapiny, agranulocytoza. Najniższa wartość leukocytów wynosiła 1400/mm<sup>3</sup>, wartości poniżej 3500/mm<sup>3</sup> utrzymywały się przez 9 dni. Najniższa wartość granulocytów obojętnochłonnych wynosiła 28/mm<sup>3</sup>, wartości poniżej 500/mm<sup>3</sup> utrzymywały się przez 7 z 10 dni. Molgramostym (Leucomax firmy Sandoz) rozpoczęto podawać w I dobie agranulocytozy od dawki 150 µg/dobę. Następnie lek podawano w dawce 300-450 µg/dobę podskórnice (13 ini. w ciągu 17 dni). Cechy odnowy białokrwinkowej wystąpiły w 10 dniu terapii. W 7 dobie agranulocytozy wystąpił wzrost temperatury ciała do 38,3°C, dreszcze, objawy anginy i pleśniawki na śluzówce jamy ustnej. Poza molgramostymem w leczeniu zastosowano: izolację (ze względu na nasiloną psychozę i tendencje samobójcze nie był hospitalizowany w oddziale hematologicznym) oraz antybiotyki o szerokim spektrum (amoksycylinę, gentamycynę, biocefal), mykostatyki (nystatynę, flukonazol), enkorton do 30 mg/dobę, leukogen, kwas foliowy, witaminy. W 10 dniu terapii

w miejscach wstrzyknięć molgramostymu wystąpiły silne skórne odczyny alergiczne, leczone miejscowo. Terapię agranulocytozy ukończono w 21 dniu.

Objawy psychozy po odstawieniu klozapiny utrzymywały się w znacznym nasileniu. Początkowo pacjent był mimo psychozy spokojny. Ze względu na stan ogólny przez 4 tygodnie stosowano terapię węglanem litu do 1,5 g/dobę, przy poziomach 0,6–0,7 mmol/l we krwi. Następnie przy pogorszeniu stanu psychicznego – zastosowano przez miesiąc 12 zabiegów EW (w zwiótczeniu i uśpieniu), bez istotnej poprawy. Po 12 zabiegu obserwowano zaburzenia świadomości i pobudzenie. Zdecydowano podawać haloperidol. Haloperidol podawano w dawce maks. 14 mg/dobę przez okres 4 miesięcy. Stopniowo uzyskano powolną poprawę, a w końcu remisję dobrą klinicznie. Wypisany przy dawce haloperidolu 4 mg/dobę. Dobra społecznie i klinicznie remisja utrzymuje się przez prawie 2 lata.

## Omówienie

U pacjenta rozpoczęto kurację klozapiną po trzech nieskutecznych kuracjach klasycznymi neuroleptykami (fenotiazynowymi i tioksantynowymi), w toku których nie obserwowano powikłań ze strony układu krwiotwórczego. Nie otrzymywał on leków zwiększających ryzyko agranulocytozy. W czasie terapii systematycznie kontrolowano obraz morfologii krwi. Wśród czynników, które być może mogły wpłynąć na wystąpienie agranulocytozy rozważać można zatrucie estozolamem, podawanie aspiryny i doxycykliny oraz podatność na reakcje alergiczne, potwierdzone wystąpieniem zmian skórnych w terapii molgramostymem. Czas wystąpienia agranulocytozy u pacjenta mieści się w okresie najwyższego ryzyka. W przypadkach zestawionych w pracy Changappa i wsp. (1996) – okres leczenia klozapiną do wystąpienia agranulocytozy wynosił od 27 dni do 4 lat, jednak w przeważającej ilości przypadków do 3 miesięcy.

Wartości leukocytów i okresy ich spadków, również były zgodne z opisywanymi poprzednio przypadkami. Spadek wartości granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $500/\text{mm}^3$  w cytowanych przypadkach wynosił od 4 do 21 dni (u nas 9 dni). Spadek leukocytów poniżej  $3500/\text{mm}^3$  wynosił od 4 do 12 dni (w naszym przypadku 9 dni). Mimo przeciętnego przebiegu hematologicznego objawy kliniczne spadku odporności były nasilone. W opisanych w cytowanej pracy przypadkach objawy kliniczne wystąpiły u nieco więcej niż połowy osób, przy czym stan kliniczny nie zawsze odpowiadał nasileniu zmian w obrazie krwi.

Leczenie molgramostymem podjęliśmy w pierwszej dobie agranulocytozy. Z omawianej pracy (Chengappa i wsp. 1996) wynika, że podejmowano je od pierwszej doby do 17 dnia od wystąpienia agranulocytozy. W 5 przypadkach mimo informacji o leku i opiece hematologicznej nie zastosowano go. Pozostałe leki stosowaliśmy wg podobnego schematu. Dawki molgramostymu przez nas stosowane były typowe (w cytowanej pracy od 100-900  $\mu\text{g}$ ). Czas leczenia był zbliżony do opisywanych przypadków. Z powikłań obserwowaliśmy miejscową reakcję

alergiczną skóry opisywaną przy charakterystyce leku, nie opisywaną w cytowanej pracy. Wiązać to można z podatnością na alergię naszego pacjenta. Trudno określić, czy podawanie molgramostymu wpłynęło na czas trwania agranulocytozy, jej nasilenie, przebieg kliniczny. Również cytowani autorzy (Chengappa i wsp. 1996) nie mają co do tego zdania, uważając, że przesądzające znaczenie w ocenie leku mogą mieć tylko badania w próbie z placebo, co w świetle zagrożenia życia przy agranulocytozie jest niemożliwe. Autorzy dowiedli tylko wpływu podawania leku na skrócenie okresu hospitalizacji i spadek kosztów leczenia. Wydaje się jednak, że jeśli w przypadku zagrożonej śmiercią choroby, jaką jest agranulocytoza, istnieje lek zalecany i stosowany bezpiecznie w tej terapii, nie należy rezygnować z jego zastosowania, szczególnie przy jego dużym bezpieczeństwie i małej ilości objawów ubocznych.

Zważywszy na ciężki przebieg agranulocytozy i spadek odporności z objawami klinicznymi, decyzję podjęcia terapii neuroleptykami w naszym przypadku długo odkładaliśmy (zresztą zgodnie z zaleceniem hematologa). Podjęliśmy próbę terapii litem oraz elektrowstrząsami ocenianą przez nas jako bezpieczniejszą hematologicznie. W rezultacie jednak wobec dramatycznie złego stanu psychicznego, rozpoczęliśmy leczenie haloperidolem. Terapia ta okazała się skuteczna, nie wywołała powikłań hematologicznych zgodnie z danymi z literatury. Nie możemy jednak ocenić ewentualnego korzystnego wpływu na odnowę szpikową – dłuższego okresu czasu, w którym nie podawano neuroleptyków, a w poprawie stanu psychicznego znaczenia spontanicznej remisji, zwłaszcza że poprawa przebiegu kuracji haloperidolem była wolna, z próbą samobójczą, już po podaniu leku.

## Wnioski

1. Powikłanie terapii klozapiną, agranulocytozą pozostaje istotnym problemem klinicznym. Opisany przypadek dowodzi bezwzględnej konieczności cotygodniowej kontroli obrazu morfologii krwi w czasie leczenia klozapiną, zwłaszcza w okresie najwyższego ryzyka wystąpienia agranulocytozy (pierwsze 18 tygodni), co jest jak dotychczas jedynym sposobem skutecznego wykrycia i leczenia agranulocytozy.
2. Przy podjęciu decyzji o leczeniu klozapiną należy rozważyć czy nie istnieją czynniki wzmagające ryzyko agranulocytozy (leukopenia, trombocytopenia przy stosowaniu innych leków, terapia karbamazepiną, ranitydyną). Przy stosowaniu klozapiny wskazana jest monoterapia.
3. Wystąpienie agranulocytozy stanowi bezwzględne wskazanie do odstawienia klozapiny i nie należy wracać do jej podawania.
4. GM-CSF-molgramostym okazał się w terapii agranulocytozy lekiem użytecznym, bezpiecznym, dającym niewielkie objawy uboczne (alergia). Wobec poważnego rokowania agranulocytozy i jej powikłań, należy zalecać jego stosowanie, najlepiej od pierwszej doby wystąpienia agranulocytozy w dawce powyżej 450 µg/dobę.

5. Poza podawaniem molgramostymu należy stosować: izolację, antybiotyki o szerokim spektrum i leki mykostatyczne.
6. Podjęcie terapii klasycznymi neuroleptykami, mimo przebytej agranulocytozy w przebiegu terapii klozapiną, jest możliwe bez wystąpienia powikłań hematologicznych.

## Piśmiennictwo

- Alvir J.M.J., Lieberman J.A., Safferman A.Z., Schwimmer J.L., Schaaf J.A.: Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 162-167.
- Alvir J.M.J., Lieberman J.A.: A reevaluation of the clinical characteristics of clozapine-induced agranulocytosis in light of the United States experience. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 14(2), 87-89.
- Barnas C., Zwierzina H., Hummer, Sperner-Unterweger B., Stren A., Fleischhacker W.W.: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) treatment of clozapine-induced agranulocytosis: A case report. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 245-247.
- Bradford C.R., Ong E.L.C., Hendrick D.J., Saunders P.W.G.: Use of colony stimulating factors for the treatment of drug induced agranulocytosis. *Br. J. Haematol.*, 1993, 84, 182-183.
- Brenner L.O.: Agranulocytosis and ranitidine (Letter). *Ann. Intern. Med.*, 1986, 104, 896-897.
- Chengappa K.N., Roy, Gopalan A., Haught M.K., Mc Chesney K., Baker R.W., Schooler N.R.: The treatment of clozapine-associated agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32 (1), 111-121.
- Dev V.J., Krupp P.: Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1995, 6, 197-208.
- Gerson S.L., Gullion G., Yeh H.S., Masor H.: Granulocyte colony-stimulating factor for clozapine-induced agranulocytosis. *Lancet*, 1992, 340, 1097.
- Gerson S.L., Meltzer H.: Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety*, 1992, 7 (suppl.1), 17-25.
- Gerson S.L., Lieberman J.A., Friedenber W.R., Lee D., Marx J.J., Meltzer H.: Polypharmacy in fatal clozapine associated agranulocytosis. *Lancet*, 1991, 338, 262-263.
- Gerson S.L.: G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (suppl.B), 139-142.
- Hoffbrand A.V.: Introductory remarks. *Drug Safety*, 1992 (suppl. 1), 1.
- Junghan U., Albers M., Woggon B.: Increased risk of hematological side-effects in psychiatric patients treated with clozapine and carbamazepine. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 262.
- Krupp P., Barnes P.: Leponex-associated granulocytopenia: A review of the situation. *Psychopharmacology*, 1989, 99 (suppl.), 118-121.
- Lamberti J.S., Bellnier T., Schwarzkopf S.B., Schneider E.: Filgrastim treatment of three patients with clozapine-induced agranulocytosis. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, 256-259.
- Lieberman J.A., Kane J.M., Johns C.A.: Clozapine: Guidelines for clinical management. *J. Clin. Psychiatry*, 1989, 50, 329-338.
- Pisciotta A.V., Konings S.A., Ciesmier L.L., Cronkite C.E., Lieberman J.A.: On the possible mechanisms and predict-ability of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety*, 1992, 7 (suppl. 1), 33-44.
- Raison C.L., Guze B.H., Kissell R.I.: Successful treatment of clozapine-induced agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 14, 285-286.
- Salzman C.: Mandatory monitoring for side effects: The "bundling" of clozapine. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 827-829.
- Valevski A., Modai I., Lahav M., Weizman A.: Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 8, 63-65.