

# Quetiapininduceret leukopeni

Læge Elisabeth I. Penninga, overlæge Kim Peder Dalhoff & afdelingslæge Signe E. Lykkegaard

Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed

## Resume

En 20-årig skizofren mand påbegyndte behandling med quetiapin, der blev optrappet til 900 mg dagligt. Ved indlæggelsen var der normal hæmatologi. Femten uger efter behandlingsopstart blev der fundet asymptomatisk leukopeni og diskret trombocytopeni. To uger efter seponering af quetiapin normaliseredes patientens hæmatologi. Leukopeni er en sjældent beskrevet bivirkning af quetiapinbehandling, mens trombocytopeni ikke tidligere er beskrevet. Læger bør være opmærksomme på disse (sjældne) hæmatologiske bivirkninger, ikke mindst ved symptomer på infektion eller cytopeniske tilstande.

Quetiapin er et atypisk (nyere) antipsykotika, der primært anvendes til behandling af skizofreni. De hyppigste bivirkninger er sedation, svimmelhed, takykardi og hypotoni.

I denne artikel beskrives leukopeni som en sjælden, men formentlig underrapporteret bivirkning til quetiapin.

## Sygehistorie

En 20-årig mand blev indlagt med diagnosen skizofreni med en organisk komponent og en uspecifik spiseforstyrrelse.

Initialt blev patienten behandlet med chlorprothixen 125 mg dagligt og p.n. maksimalt 150 mg dagligt samt oxazepam p.n. maksimalt 45 mg i døgnet. På grund af manglende effekt blev der efter ni dage begyndt behandling med quetiapin 50 mg, der gradvist blev øget til 900 mg dagligt med god klinisk effekt.

Efter 15 ugers behandling ophørte patienten med at spise. Biokemi viste leukopeni ( $2,2 \times 10^9/l$ ), neutrofil granulocytopeni ( $0,9 \times 10^9/l$ ), trombocytopeni ( $114 \times 10^9/l$ ) og normal hæmoglobin ( $9,4 \text{ mmol/l}$ ). Knoglemarvsbiopsi viste normale forhold. Quetiapin blev seponeret, og patienten fortsatte den øvrige behandling. En uge senere var der stigning i leukocytter, neutrofile granulocytter og trombocytter, og efter to uger var der normal hæmatologi (**Figur 1**).

## Diskussion

Den hyppigste årsag til medicininduceret leukopeni er kemo-terapi, men også mange lægemiddelgrupper herunder kardiovaskulære lægemidler, antiepileptika, antireumatika, antibiotika og psykofarmaka kan inducere leukopeni [1].

Der er beskrevet forskellige årsager til lægemidlers myelosuppressive effekt. Nogle lægemidler virker direkte cytotoxiske, mens andre lægemidler inducerer en humeral eller cellu-

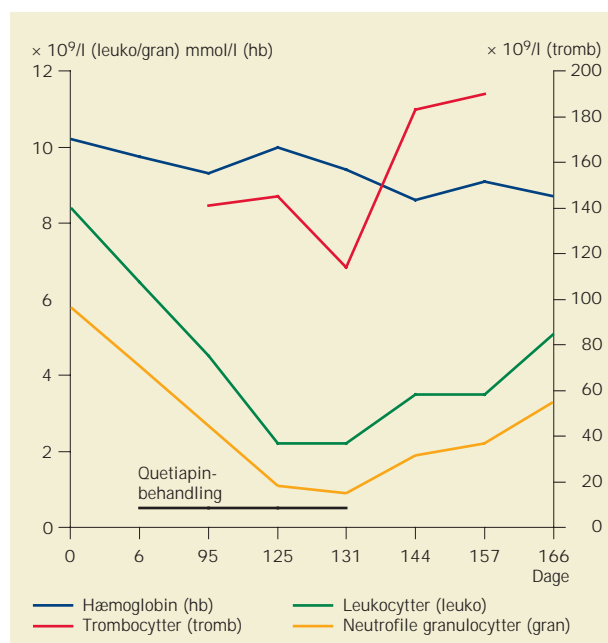
lær immunsuppression af knoglemarven [1]. Visse lægemidler kan forkorte levetiden for de cirkulerende leukocytter, hvilket resulterer i leukocytopeni [1]. Den lægemiddelinducerede leukopeni kan være asymptomatisk eller resultere i infektioner, der hyppigst er forårsaget af bakterier og svampe.

Leukopeni som bivirkning til psykofarmaka forekommer hyppigst ved behandling med clozapin og olanzapin kun sjældnere ved andre atypiske antipsykotika [2].

Clozapininduceret leukopeni er velbeskrevet, og neutrofil granulocytopeni ses hos ca. 3% af de behandlede patienter [3]. Mekanismen er ikke afklaret, men resultaterne af in vitro-studier på humanserum tyder på, at årsagen er en direkte toksisk effekt mod dele af de myeloide stamceller (GM-CFU), hvilket medfører apoptose [1].

Quetiapin ligner kemisk clozapin dog med en væsentligt lavere tendens til at give hæmatologiske bivirkninger [4]. Leukopeni som bivirkning til quetiapin er angivet at være ca. 1% [2, 4].

I litteraturen findes der 11 artikler, hvori man beskriver i alt 13 tilfælde af leukopeni, der er associeret til quetiapinbehandling [2, 4, 5]. Fire patienter fik neutrofil granulocytopeni, heraf en agranulocytose [4]. Denne patient fik bilateral pneumoni og septikæmi og blev behandlet med antibiotika og granulocytstimulerende faktor med god effekt. I de andre tilfælde var tilstanden asymptomatisk og reversibel inden for to uger efter seponering af behandlingen.



Figur 1. Udvikling i hæmoglobin, trombocyt- og leukocytaltal hos en 20-årig mand, der var i behandling med quetiapin.

I de beskrevne tilfælde blev neutropeni udviklet fra en dag til to måneder efter initiering af quetiapinbehandling (doser på 25-750 mg dagligt), men der er ingen studier, hvori det vises, hvornår risikoen for quetiapinudløst leukopeni er størst..

Vores patient fik påvist leukopeni efter 15 ugers behandling med quetiapin. Patienten tog ingen anden medicin, der er mistænkt for at forårsage leukopeni, og andre årsager til leukopeni kunne ikke påvises. Efter seponering af quetiapin normaliseredes patientens blodprøver inden for ti dage, hvilket tyder på en kausal sammenhæng.

Foruden leukopeni havde patienten også diskret trombocytopeni under quetiapinbehandlingen. Trombocytopeni forårsaget af quetiapin er ikke tidligere beskrevet, dog foreligger der en enkelt rapport om pancytopeni forårsaget af behandling med quetiapin. Også hos vores patient kan man have mistanke om en sammenhæng med quetiapin, da trombocytopenien forsvandt ved seponering af behandlingen.

Det har været foreslået, at der burde foretages hæmatologisk kontrol af alle patienter, der er i behandling med quetiapin [5]. Dette kan diskuteres set i lyset af det ofte benigne forløb, men behandlende læger bør være opmærksomme på risikopatienter, herunder patienter, der tidligere har haft medicininducerede bloddyskrasier, og patienter med forudgående lave blodcellletal eller cytopeniske tilstande [2]. Endvidere bør der foretages hæmatologisk undersøgelse ved infektionssymptomer og symptomer på cytopeniske tilstande [5].

### Konklusion

Leukopeni er en sjældent beskrevet bivirkning til quetiapinbehandling. Oftest er der tale om en asymptomatisk og benign tilstand, men læger bør være opmærksomme på denne mulige bivirkning hos patienter, der er i behandling med quetiapin.

### Summary

Elisabeth I. Penninga, Kim Peder Dalhoff & Signe E. Lykkegaard:

#### Quetiapine-induced leucopenia

Ugeskr Læger 2008;170(37):2892.

We describe the case of a 20-year-old man with schizophrenia who was treated with the dibenzothiazepine antipsychotic drug quetiapine in oral doses of 900 mg daily. At admission the patient had a normal blood count. 15 weeks after initiation of treatment asymptomaticcytopenia was discovered with leucocytes of  $2,2 \times 10^9/l$  and thrombocytes of  $114 \times 10^9/l$ . Two weeks after discontinuation of quetiapine the leucopenia subsided. Physicians should be aware of leucopenia as a potential adverse effect to quetiapine, especially in patients with symptoms of infections or cytopenia.

Antaget: 15. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

### Litteratur

1. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression. Diagnosis and management. Drug safety 2003;26:691-706.
2. Nair P, Lippmann S, Louisville K. Is leukopenia associated with divalproex and/or quetiapine? Psychosomatics 2005;46:188-9.
3. Krupp P, Barnes P. Clozapine-associated agranulocytosis: risk and aetiology. Br J Psychiatry Suppl 1992;17:38-40.
4. Ruhé HG, Becker HE, Jessurum P et al. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. Acta Psychiatr Scand 2001;104:311-4.
5. Nair P, Lippmann S, Louisville K. Blood dyscrasia with quetiapine and ziprasidone. Psychosomatics 2005;46:89-90.