

# KLOTSAPIINIIN LIITTYVÄT VALKOSOLUHAITAT haittavaikutusrekisterissä

Agranulosytoosi on klotsapiinille ominainen riski, minkä vuoksi valkosoluarvojen seuranta on klotsapiinihoidon aikana pakollista. Fimean haittavaikutusrekisterin tietojen perusteella verenkuvaseurannalla on parannettu klotsapiinihoidon turvallisuutta ja todennäköisesti estetty kuolemantapauksia Suomessakin.

Agranulosytoosin kehittyminen on klotsapiinihoidolle ominainen riski, jonka takia lääkkeen käyttöaihetta on rajattu hoitoresistenttiin skitsofreniaan. Klotsapiinin aiheuttaman agranulosytoosin syntymekanismia ei tunneta, eikä sen kehittymistä voi yksilötasolla ennakoida etukäteen. Valkosoluarvojen seuranta on pakollista koko klotsapiinihoidon ajan. Potilasta tulee jokaisella käynnillä muistuttaa hakeutumaan lääkäriin heti, jos hänelle ilmaantuu infektiioon tai neutropeniaan viittaavia oireita.

Fimean vuonna 1973 perustettuun haittavaikutus-tietokantaan on kirjattu kaikki Suomessa tehdyt klotsapiiniin liittyvät haittavaikutusilmoitukset siitä lähtien, kun lääke vuonna 1975 tuli markkinoille. Klotsapiinin käyttö kiellettiin agranulosytoositapausten vuoksi samaa vuonna, mutta sitä on voitu käyttää erityisluvallisena vuodesta 1976 lähtien ja uudestaan myyntiluvallisena joulukuusta 1990 lähtien tarkoin rajatuin ehdoin.

## Haittavaikutusrekisterin tiedot

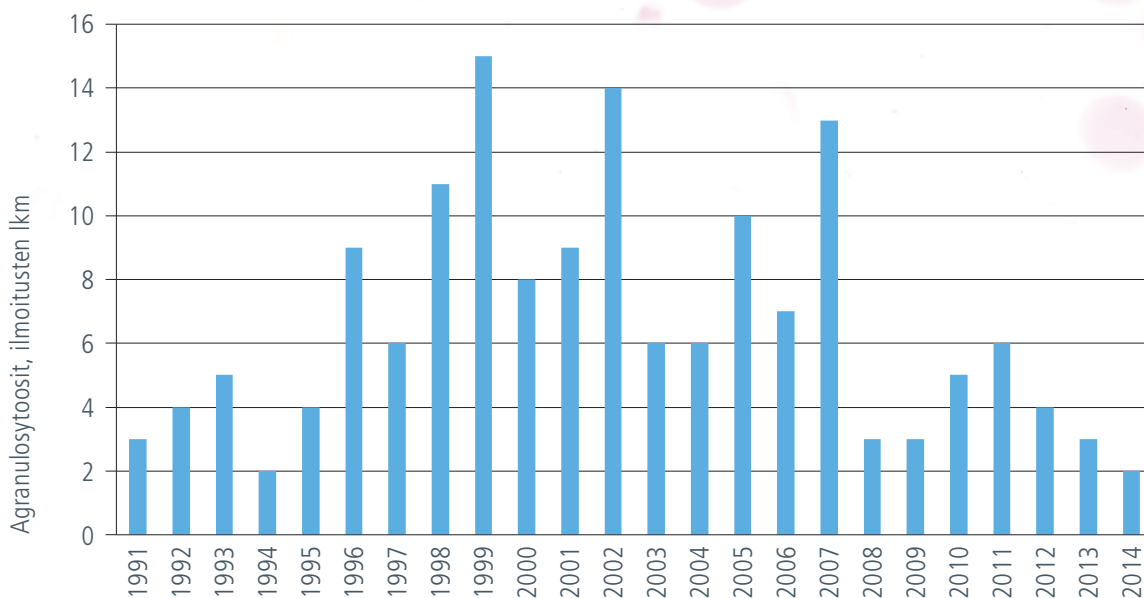
Klotsapiinista on ajanjaksolla 1975–1.2.2015 tehty yhteensä 907 haittavaikutusilmoitusta, joista 679 ilmoituksessa (75 %) kuvataan valkosoluihin kohdistuvia

haittoja. Näistä ilmoituksista 345 (51 %) koski miehiä ja 334 (49 %) naisia. Potilaiden ikä oli keskimäärin 42 vuotta (vaihteluväli 13–81 vuotta). Ilmoitettuja haittoja olivat muun muassa granulositytopenia (245 ilmoitusta), agranulosytoosi (198), neutropenia (76) ja leukopenia (47).

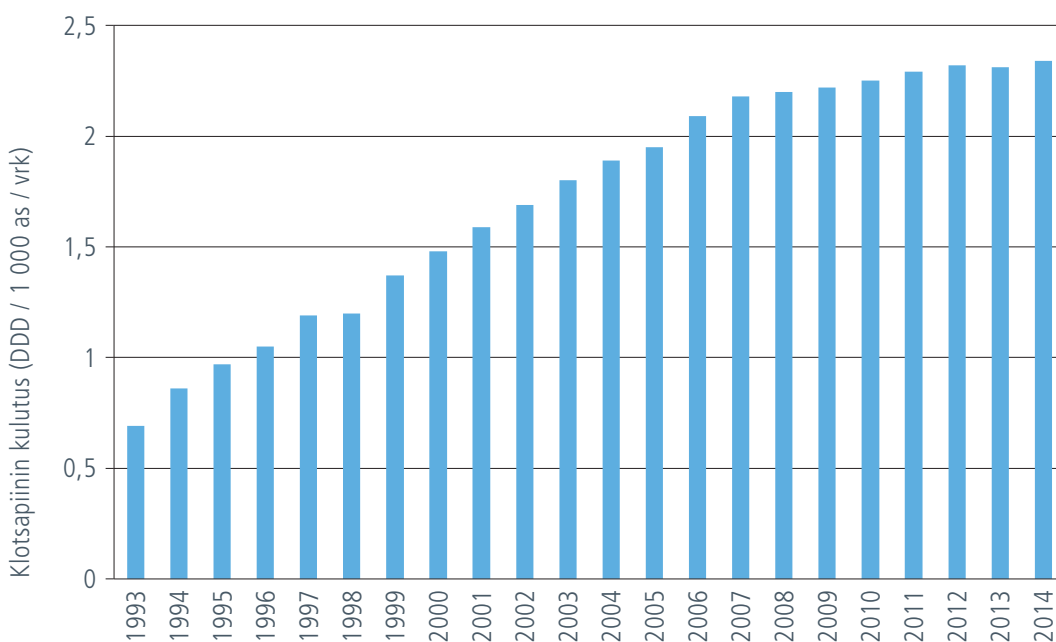
Agranulosytoosia koskevissa ilmoituksissa viive klotsapiinin aloittamisesta agranulosytoosin kehittymiseen vaihteli muutamasta päivästä 14 vuoteen (mediaani n. 2 kk). Sen jälkeen, kun klotsapiini sai uudestaan myyntiluvan vuoden 1990 lopulla, agranulosytooseja on ilmoitettu vuosittain 2–15 (**kuvio 1**).

Klotsapiinin käyttöön liittyen on ilmoitettu yhteensä 31 kuolemaa, joista 14 tapauksessa kuolema johtui agranulosytoosista ja sitä seuranneesta infektiosta. Näistä kahdeksan tapausta on vuodelta 1975 ja loput kuusi vuosilta 1988, 1989, 1990, 1994, 2001 ja 2011. Viive klotsapiinin aloittamisesta fataaliin verenkuvahaittaan vaihteli muutamasta viikosta 4 vuoteen (mediaani 2,5 kk). Klotsapiinin kulutus on kasvanut vuosittain (**kuvio 2**), mutta kuolemaan johtaneiden agranulosytoositapausten määrä ei ole haittavaikutusrekisterin tietojen perusteella lisääntynyt.

**Kuvio 1.** Fimean haittavaikutusrekisteriin ilmoitettujen, klotsapiinin käyttöön liittyneiden agranulosytoositapausten määrä v. 1991–2014.



**Kuvio 2.** Klotsapiinin kulutus (DDD / 1 000 asukasta / vrk) Fimean lääkekulutustietojen perusteella v. 1993–2014. Klotsapiinin DDD (defined daily dose) on 0,3 g.



## Klotsapiinin kulutus on kasvanut vuosittain, mutta kuolemaan johtaneiden agranulosytoositapausten määrä ei ole haittavaikutusrekisterin tietojen perusteella lisääntynyt.

On huomioitava, että Fimean haittavaikutusilmoitusjärjestelmän tarkoitus on saada signaaleja uusista, aiemmin tunnistamattomista haittavaikutuksista tarkempia jatkoselvittelyä varten. Haittavaikutusrekisteriin ilmoitetaan tuntematon osa tapahtuneista lääkehaitoista, eikä haittavaikutusrekisteri sovellu lääkehaittojen todellisen esiintyvyyden arviointiin. Klotsapiinin aiheuttamien faitaalisen verenkuvahaittojen osalta tietoja voidaan kuitenkin pitää suhteellisen luotettavina.

### Pohdinta

Klotsapiinin rooli hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa on ollut korvaamaton, ja siksi klotsapiini on vakavista verenkuvahaitoista huolimatta yhä markkinoilla. Arviolta 0,8 %:lle klotsapiinihoitoa saavista potilaista kehittyä agranulosytoosi. Suurin osa tapauksista (n. 70 %) esiintyy ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, mutta agranulosytoosi voi kehittyä milloin vain klotsapiinihoidon aikana, jopa vuosien kuluttua hoidon aloituksesta (**taulukko 1**).

Pakollisena turvatoimenpiteenä on verenkuvaa tutkittava ennen hoidon aloittamista ja valkosolujen ja neutrofiilien määrää seurattava viikoittain ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana ja vähintään 4 viikon välein sen jälkeen. Seuranta on jatkettava koko hoidon ajan ja 4 viikkoa sen jälkeen, kun hoito on lopetettu. Potilasta on jokaisen lääkärikäynnin yhteydessä muistutettava

hakeutumaan lääkäriin heti, jos hänelle ilmaantuu infektion tai neutropeniaan viittaavia oireita. Lisäksi klotsapiinia saa määrätä enintään sen määrän, joka tarvitaan kahden verikontrollin välillä. Agranulosytoosi korjaantuu yleensä klotsapiinin lopettamisen jälkeen, ja granulosityttikasvutekijät nopeuttavat valkosoluarvojen normalisointumista.

Klotsapiinivalmisteiden tuotetietojen mukaan agranulosytoosin esiintyvyys ja siihen liittyvä kuolleisuus ovat vähentyneet huomattavasti verenkuvaseurannan myötä. Fimean haittavaikutusrekisteritietojen perusteella pakollisilla varotoimenpiteillä on todennäköisesti estetty kuolemantapauksia Suomessakin. Verenkuvan seuranta ja potilaan informointi on tärkeää koko klotsapiinihoidon ajan. ■

### Kirjallisuutta

Alvir JM, ym. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *New Engl J Med* 1993; 329: 162–7.

Klotsapiinivalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982–2007: Long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(6): 837–42.

Raitasuo V. Klotsapiini skitsofrenian hoidossa. *Duodecim* 2000; 116: 1199–205.

**Taulukko 1.** Klotsapiiniin liittyvän agranulosytoosin arvioitu esiintyvyys Ison-Britannian Clozaril-potilaiden elinaikainen valvontajärjestelmä -rekisterin perusteella.

LÄHDE: KLOTSAPIINIVALMISTEIDEN VALMISTEYHTEENVEDOT.

Hoitojakso	Agranulosytoosin esiintyvyys / 100 000 henkilöviikkoa*
viikot 0–18	32,0
viikot 19–52	2,3
viikot 53–	1,8

\* Henkilöaika on niiden ajanjaksojen summa, joina rekisterin potilaat altistuivat klotsapiinille ennen agranulosytoosin ilmenemistä. 100 000 henkilöviikkoa saadaan esimerkiksi seuraamalla 1 000:ta potilasta 100 viikkoa.