

Atipik Antipsikotiklerin Neden Olduğu Agranülositoz: Olgu Sunumu

Dr. Cebrail Kısa, Dr. Esra Süer Yalçın, Dr. Erol Göka¹

ÖZET:

ATIPIK ANTİPSİKOTİKLERİN NEDEN OLDUĞU AGRANÜLO-SİTOZ: OLGU SUNUMU

Atipik antipsikotik olarak değerlendirilen klozapin, tedaviye dirençli şizofreni olgularında standart antipsikotik tedaviden daha etkilidir. Kullanımını sınırlayan ve fatal seyredebilecek en önemli yan etkisi agranülositoza yol açmasıdır. Son yıllarda, klozapin gibi diğer yeni antipsikotiklerin de agranülositoza neden olduğuna yönelik birçok olgu sunumu vardır. Klozapin ya da klozapin ve ketiapin kullanımına bağlı ortaya çıkan agranülositoz olgusunu sunmaktaki amacımız; agranülositoz hakkında literatürü gözden geçirmek ve bu olgunun tedavi deneyimini paylaşmaktır.

Anahtar sözcükler: klozapin, agranülositoz, granülosit koloni stimüle eden faktör, atipik antipsikotikler, ketiapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:187-191

ABSTRACT:

AGRANULOCYTOSIS INDUCED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: A CASE REPORT

Clozapine which is an atypical antipsychotic is more effective than standard antipsychotics in treatment resistant schizophrenia cases. The most important and fatal side effect of clozapine is agranulocytosis which can limit its usage. In recent years, there have been many published case reports about neutropenic side effects of other novel antipsychotics like clozapine. Our aim of presenting agranulocytosis case due to clozapine or clozapine and quetiapine usage is; to review the literature about agranulocytosis and share our treatment experience with cases.

Key words: clozapine, agranulocytosis, granulocyte colony-stimulating factor, atypical antipsychotics, quetiapine

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:187-191

GİRİŞ

1958'de keşfedilen bir serotonin-dopamin antagonistisi olan klozapin, atipik olarak değerlendirilen ilk antipsikotiktir. 1975'te Finlandiya'da; 1600 vakada kullanımı sırasında, 16 hastada agranülositoz gelişmiş ve bu hastaların sekizi araya enfeksiyonların girmesi üzerine ölmüştür. Daha sonraki dönemde 50 hastanın daha bu şekilde ölmesi, klozapinin tedavi uygulamalarından uzun bir süre çekilmesine neden olmuştur (1).

Klozapin diğer klasik antipsikotiklerden farklı olarak, tedaviye dirençli şizofreni olgularında hem pozitif hem de negatif semptomların tedavisinde etkilidir. 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri'nde klozapin için ilk kullanım endikasyonu, standart antipsikotik tedaviye yeterli yanıt vermeyen şizofreni hastalarının tedavisi şeklinde tanımlanmıştır (2,3). Tardiv diskinezi oluşturmaması, ekstrapiramidal yan etkilere minimal neden olması ve serum prolaktin düzeyleri-

ni çok az etkilemesi diğer antipsikotik ilaçlara göre istenir etkileridir. Bütün bu avantajlarına rağmen klinik kullanımında kısıtlayıcı önemli bir faktör, farkına varılmadığında enfeksiyona yol açarak ölümcül seyreden agranülositoza yol açmasıdır (2,4,5). Son yıllarda bu seçilmiş klinik endikasyonda, düzenli olarak lökosit sayısının takibiyle; agranülositoz insidansı ve bunun sonucunda gelişebilecek mortalite insidansının azalmasıyla klozapinin tekrar kullanımı bütün dünya da kabul görmüştür (2).

Agranülositoz riski klozapin piyasa çıkmadan önce % 1-3 oranında beklenirken, klinik uygulamalarda % 0.38 oranında gözlenmiştir (2). Ayrıca bazı yıllarda bu risk, ilk bir yıl için % 0.80 ve ikinci yıl için ise % 0.91 olarak bildirilmiştir (6). Klozapinin diğer hematolojik yan etkileri; lökopeni, nötropeni, trombositopeni (hastaların % 1-3'ünde) ve anemi, lökositoz, trombositozdur (hastaların % 1'inden azında)(7). Son yıllarda, klozapin gibi diğer yeni atipik antipsikotiklerin de agranülositoza neden olduğuna

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Psikiyatri Kliniği

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Cebrail Kısa, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Psikiyatri Kliniği Sıhhiye /ANKARA
Telefon : +90 (312) 310 30 30 / 5513 Doç. Dr. Erol Göka, 5316 Dr. Cebrail Kısa
E-mail : cekisa@hotmail.com

Kabul tarihi: 10.07.2001

yönelik birçok olgu bildirimidir (8,9,10,11).

Klozapin ya da klozapin ve ketiapin kullanımına bağlı ortaya çıkan agranülositoz olgusunu sunmak-taki amacımız; hem atipik antipsikotiklerin kullanı-mının yaygınlaşması ile bu durumun daha fazla gö-rüleceğine dikkati çekmek hem de fatal seyredebile-cek bu klinik tabloda, tedavi pratiğimizi ve bu konu-daki literatürü gözden geçirmektir.

OLGU:

22 yaşında bekar, çalışmayan bayan hasta. Yaklaşık 5 yıldır Şizofreni (paranoid tip) ruhsal hastalık öyküsü vardı. Hasta ve ailesinde kan diskrazisi olduğuna yönelik bir öykü yoktu. Tedavi sürecinde haloperidol, risperidon ve olanzapin farklı zamanlarda yeterli sürelerde (ortalama 6-7 ay) ve yeterli dozda kullanıldı. Bu ilaçlara klinik yanıtın yetersiz olması üzerine klozapin tedavisi başlandı. Klozapin 300 mg/gün dozda kullanılırken 10. haftada karaciğer fonksiyon testlerinde aşırı yükselme gözlenmesi üzerine tedavi kesildi. Karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi üzerine ketiapin tedavisi başlandı. Hasta 800 mg/gün dozda bir yıl kadar bu tedaviye devam etti. Tedaviye klinik yanıtın yetersiz olması, ruhsal hastalık belirtilerinin şiddetli bir şekilde devam etmesi (Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-PANSS, toplam puan:142), başka tedavi seçeneği olmaması nedeniyle, hasta hospitalize edilerek klozapinin tekrar başlanması ve ketiapin dozunun tedricen azaltılması (200mg/gün olacak şekilde) kararlaştırıldı. Hasta klozapin 300 mg/gün, ketiapin 200 mg/gün tedavi ile semptomlarında belirgin düzelme olmamakla birlikte ilaç uyumu sağlanması ve yan etki olmaması üzerine taburcu edildi.

Taburculuğundan iki ay sonra ketiapin dozu 200mg/gün iken, klozapin dozu 500 mg/gün doza çıkıldığında, hastanın tedaviye belirgin klinik yanıtı vardı. (PANSS toplam puan:65). Bu değerlendirmeden 1 hafta sonra yapılan rutin tam kan sayımında lökosit ($0.832 \times 10^3/uL$) ve nötrofil ($0.034 \times 10^3/uL$ % 4.07) olması üzerine vaka klozapinin neden olduğu agranülositoz olarak düşünüldü (Periferik yayma; nadir atipik lenfosit, blast görülmedi, lökopeni ve nötropeni ile uyumlu). Fatal seyredebilecek bir enfeksiyon gelişiminden korumak için hasta özel bir odaya yatırıldı. Ketiapin ve klozapin tedavisi hemen kesildi. Ateşinin $38.5^\circ C$ olması üzerine 3 defa kan, boğaz ve idrar kültürleri alındı. Hastada boğaz ağrısı, halsizlik gibi enfeksiyon belirtileri yoktu. Hemato-

loji ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları sonucunda, antibiyotik tedavisi Amikasin 1gr 2x1 IV, Cefepime 1gr 2x2 IV, G-CSF olarak Molgramostim 150 mcg 1x1 IV (intravenöz), iki gün sonra 2x1 doza çıkarıldı ve antibakteriyel ve antimikotik gargara başlandı. Kültür sonuçlarında bir üreme olmadı.

5. günde hastanın ateşi tekrar yükseldi ($38^\circ C$). Enfeksiyon belirtileri olmamasına rağmen kültürleri tekrar alındı. Antibiyotik rejimi Meropenem 1gr 3x1 IV (intravenöz), Teikoplanin 400mgr IV 2x1 olacak şekilde değiştirildi. Kültürlerde üreme olmadı. 6. günden itibaren lökosit ($3.37 \times 10^3/uL$) ve nötrofil ($1.43 \times 10^3/uL$) sayısı artmaya başladı ve 7. günde ise normale (sırasıyla $7.50 \times 10^3/uL$, $4.50 \times 10^3/uL$ %60) ulaştı.(Periferik yayma; nadir eritroblast, granülositoz, belirgin sola kayma) Bu dönemde ateşi ve herhangi bir yakınması olmadı. 8. günde hastanın aldığı bütün ilaçlar ilgili kliniklerin önerileriyle kesildi. Sonraki bir haftada lökosit ($15.9 \times 10^3/uL$) ve granülositoz ($12.6 \times 10^3/uL$) gelişti. Taburculuğundan bir ay sonra yapılan kontrolde ruhsal hastalık belirtileri devam ediyordu. (PANSS toplam puan:62) Antipsikotiklerde dahil herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Kan tablosu normal sınırlardaydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Klozapin nedeniyle agranülositoz gelişen olguların çoğu tedaviye başlandıktan sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkmakla birlikte 6 ay ve 18 ay sonra görülen olgular da bildirilmiştir (2,6,12). Sunduğumuz olguda agranülositoz, üçüncü ayın içinde tedavi dozu titre edilirken ortaya çıkmıştır. Agranülositoz ya da nötropenili hastalarda düşük klozapin dozu kan diskrazisi için yüksek risk olan zamanla örtüşmektedir. Lökosit sayısında azalma, nötropeni tehlikesinin artmasıyla bağlantılı bulunmuştur. Bu durumun lökositlerin ilaç ve metabolitlerin toksik etkileriyle ya da immün mekanizma ile yıkımı sonucu geliştiği düşünülmektedir (12).

Klozapinin agranülositoz oluşturma mekanizması açık değildir. Ancak bu yan etkinin doz bağımlı olmadığı, genetik temeli olan idyosenkrotik bir ilaç reaksiyonu olduğunu gösteren bazı veriler bulunmaktadır (4,13). Klozapin başlamasından hemen sonra nötrofil sayısında oluşan pik, sonuçta artmış agranülositoz riski için bir gösterge olabilir (14). Ayrıca endotelial hücrelerden granülositlerin salınımıyla oluşturduğu düşünülen bu erken pikin, kemik iliği hasarının bir göstergesi de olabileceği öne sürülmektedir (15).

Klozapine bağlı agranülositoz gelişim riski kadınlarda, erkeklerden daha fazladır ve yaşla birlikte artmaktadır (6). Bazı araştırmacılar, spesifik HLA subtipleri ile klozapin tedavisi sırasında agranülositoz geliştirme eğilimi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (16,17). Özellikle HLA-B35'in agranülositoz gibi bir yan etkiye karşı koruyucu bir faktör olduğu ve HLA-B38 fenotipli bireylerde ise bu komplikasyonun gelişme riskinin arttığı öne sürülmektedir (13,16,17).

Son zamanlarda, klozapinle ilgili olarak trombositoz bildirilmiş ve bunun agranülositoz gelişimi için bir gösterge olabileceği belirtilmiştir. Trombositoz ve trombositopeni gelişimi, klozapine karşı immün bir reaksiyon gelişiminin sonucu olabilir (7).

Atipik antipsikotiklerin beraber kullanılmasında oluşan agranülositoz, her iki antipsikotiğin kemik iliğine olan aditiv etkisi ile açıklanabilir. Klozapinden diğer bir atipik antipsikotiğe (risperidone, olanzapine, ketiapin gibi) geçişte ya da her ikisinin beraber kullanımında da agranülositoz görülen olgu yayınları vardır (8,9,10,18). Burada klozapinden başka bir atipik antipsikotiğe geçilen hastalarda klozapin tarafından indüklendiği tahmin edilen latent hematolojik etkilerden bahsedilmektedir (9). Daha önce hastalıkları sırasında klozapin almış olan iki olguda, olanzapin alırken nötropeni ve agranülositoz geliştiği bildirilmiştir (10,11). Bir diğer olguda ise olanzapinin, klozapinin neden olduğu agranülositozu ve bundan dolayı da iyileşmeyi uzattığı bildirilmiştir (19). Klozapin tedavisinin kesilmesinden sonraki ilk 4 hafta ve klozapin tedavisiyle lökosit sayısında düşme gözlenmiş olan hastalarda hemen olanzapin tedavisi başlanmasının erken dönemlerinde daha hassas olunması gerektiği sonucuna varılmıştır. Daha önce klozapin kullanmış ve lökosit sayısı normal düşük sınırdaki hastalarda nötropeni/agranülositoz gelişim riski daha yüksektir (8). Bu olgularda klozapin kesilmesinden sonra olanzapin ve diğer atipik antipsikotiklerin kullanımı konusu yayınlarda halen tartışmalıdır (19,20).

Sunduğumuz olguda, bir yıl boyunca maksimum dozda (800mgr/gün) ketiapin alırken böyle bir yan etki ortaya çıkmamıştır. Ama agranülositoz bu kez, düşük doz ketiapin (200 mgr/gün) kullanılırken tedaviye klozapin eklenmesinden sonra kendini göstermiştir. Bizim düşüncemiz agranülositozun klozapine bağlı ortaya çıktığı, ketiapinin bu yan etkiye bir katkısı olmadığı şeklindedir. Ama literatürdeki bilgiler doğrultusunda diğer atipik antipsikotikler gibi ketia-

pinin de agranülositoz oluşumunda aditiv etkisi olabileceği olasılığı dışlanamamıştır.

Klozapin, kemik iliği hematopoetik kök hücreleri üzerine direkt etkisiyle myeloproliferatif bozukluk ya da akut myeloid lösemiye benzer bir reaksiyonu tetikleyebilmektedir (7). Ayrıca invitro olarak klozapinin hematopoetik progenitor hücrelerde sitotoksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (9). Klozapin hematopoetik hücreler üzerine immün reaksiyon aracılığıyla bu yan etkileri oluşturuyorsa, perifer kan tablosunda hematokrit ve platelet anormallikleri beklenir. Klozapin kullanımı sırasında, fatal agranülositoz ya da myelodisplastik sendrom gelişimi için tam kan sayımı ve karyotip analizinin klozapin cevabı için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (7). Hematopoetik kök hücreler üzerine olan etkileri nedeniyle, kemik iliğini suprese eden diğer ajanlarla beraber kullanımının sınırlanması gerekir.

Klozapin tedavisi sırasında oluşan granülositopeninin, endojen granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF)'ün plazma değerlerini indüklediği ve klozapin kesilmesinden sonra da nötrofil sayısının normale dönmesiyle, endojen G-CSF değerlerinin hızla düştüğü öne sürülmüştür (15). Klozapin nedeniyle kemik iliğinin etkilendiği düşünülen olguların izleminde G-CSF plazma değerleri yararlı bir gösterge olabilir (15). Başka bir çalışmada ise G-CSF plazma değerleri ile granülosit sayıları arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir. Klozapin tedavisinin ilk haftasında sıklıkla granülosit miktarındaki geçici artışlara G-CSF düzeyindeki artma eşlik etmektedir. Tedavi sırasında granülosit sayısı düşmeye başladığında G-CSF'de düşmektedir. Tedavi kesildikten sonra granülosit sayısı ve G-CSF seviyeleri de artmaktadır (21).

Klinik çalışmalar ve olgu bildirimleri klozapinin neden olduğu granülositopenide G-CSF'ün agranülositoz gelişimini önlediği, kemik iliğindeki granülosit ve makrofaj öncüllerini artırarak tedavide yararlı olduğunu göstermektedir. Çok pahalı olması, trombositopeni ve allerjik reaksiyonlar gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (2,15). Klozapin ile tedavi sırasında lökosit sayısının düşmesi durumunda, klozapin tedavisini kesmek gibi, klozapin tedavisine eş zamanlı olarak G-CSF eklemek de diğer bir tedavi yaklaşımı olabilir. Ayrıca doz bağımsız olduğu düşünülen bu durumda klozapin dozunu azaltmak tartışmalıdır. Bu şekilde tedavi edilen bir olguda lökosit sayısının hızla normale döndüğü bildirilmiştir (12,15,22).

Bizim olgumuzda agranülositoz tanısı kondu-

Tablo 1. Klozapin Tedavisi Sırasında Gelişen Lökopeni ve Agranülositoz gibi Beyaz Hücre Sayısındaki Değişikliklerin Klinik Değerlendirilmesi

Problem	Beyaz hücre sayısı	Klinik bulgular	Tedavi planı
Lökosit sayısında azalma :	Belirgin düşme var ama normal sınırlarda	Letarji, ateş, boğaz ağrısı güçsüzlük, deri ülserasyonları gibi enfeksiyon belirtileri yok	Haftada iki kez lökosit sayımı Klozapin tedavisine devam
Orta derecede lökopeni :	3000-3500	Enfeksiyon belirtileri yok	Haftada iki kez lökosit sayımı Lökosit alt tiplerine bakılması Klozapin tedavisine devam
Lökopeni yada Agranülositopeni	: 2000-3000 1000-1500	Enfeksiyon belirtileri yok	Klozapin kesilir Enfeksiyondan korunacak şekilde hasta izole edilir Haftada iki kez lökosit sayımı Lökosit alt tiplerine bakılması Normale dönerse klozapin tekrar başlanır
Agranülositoz	: Lökosit sayısı 2000'den az Granülosit sayısı 1000'den az	Enfeksiyon belirtileri yok	Klozapin kesilir Enfeksiyondan korunacak şekilde hasta izole edilir Kemik iliği bakılır Hematoloji ve diğer gerekli konsültasyonlar yapılır Agranülositozise sekonder gelişebilecek komplikasyonların tedavisi yapılır Klozapin tekrar başlanmaz.
İyileşme	: Lökosit sayısı 4000'nin üzerinde Granülosit sayısı 2000'nin üzerinde		

(* Bu tablo Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition, Volume one s.747 adlı kitaptan alınmıştır.)

ğunda antipsikotik tedavi kesildi. G-CSF başlandı. 8. günde yani hematolojik parametreler normale döndükten birgün sonra G-CSF kesildi. Sonrasında bir hafta kadar lökositoz görüldü.

Agranülositoz gelişen olgularda hematolojik iyileşme, genellikle 3 ile 9 günler arasında olmaktadır. İyileşme 4 haftaya kadar gerçekleşmezse enfeksiyonların gelişme riski artmaktadır (23). Sunduğumuz olguda, ilk günden itibaren ateşin olmasından dolayı hemen antibiyotik tedavisi başlandı. Hematolojik olarak klinik tablo 7. günde normale döndü. Klozapinin hematolojik yan etkileri ve bu durumlardaki temel yaklaşım Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klozapinin agranülositoz oluşturma mekanizması açık değildir. HLA ilişkisi birçok hipotezden biridir. Ayrıca bu idyosenkrotik ilaç reaksiyonu patofizyolojisinde reseptör ve enzim sistemlerinin herediter polimorfizminin yer aldığı düşünülmektedir (13). Neden sadece % 0.73 olguda agranülositoz geliştiği genetik olarak belirlenen biyoaktivasyon ve detoksifikasyon konusundaki bireysel farklılıklara dayanan çok faktörlü bir nedenselliğe bağlanmaktadır (12). Bizim olgumuzda da görüldüğü gibi, klozapinin agranülositoz yapma nedenlerini tartışırken artık klozapinin diğer atipik antipsikotiklerle birarada ya da ardışık kullanımlarını da ele almak gerekecektir.

Kaynaklar:

1. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-Dopamin Antagonists. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Seventh Edition. Editors: Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock. Williams & Wilkins, Newyork, Philedelphia, Toronto: Volume two. 2000: 2455-74.
2. Miller DD. Review and Management of Clozapine Side Effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 8):14-17.
3. Lieberman JA, Safferman ZA, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151:1744-52.
4. Krupp P, Barnes P. Clozapine associated agranulocytosis risk and etiology. *Br J Psychiatry* 1992;160(suppl 17):38-40.
5. Umbricht D, Ames D, Wirshing WC, Baker R, Chengappa R, Borenstein M, Schooler N, Marder S, Kane J. Predictors of response to clozapine in a long-term double blind teratment study. *Schizophr Res* 1997; 24:189.
6. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-167.
7. Marlowe K. Thrombocytosis due to clozapine treatment: working towards an early marker for clozapine-induced agranulocytosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177:372-3.
8. Teter CJ, Early JJ, Frachtling RJ. Olanzapine-Induced Neutropenia in Patients With History of Clozapine Treatment: Two Case Reports From a State Psychiatric Institution. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:872-873.
9. Diaz P, Hogan TP. Granulocytopenia With Clozapine and Quetiapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158:651.
10. Benedetti F, Cavallaro R, Smeraldi E. Olanzapine-induced neutropenia after clozapine-induced neutropenia. *Lancet* 1999; 354:567.
11. Naumann R, Felber W, Heilemann H. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354:566-567.
12. Gillman K. Paradoxical pattern of haematological risk with clozapine. *Br J Psychiatry* 1999; 175:576-80.
13. Dettling M, Cascorbi I, Roots I. Genetic Determinants of Clozapine -Induced Agranulocytosis: Recent results of HLA Subtyping in a Non-Jewish Caucasian Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:93-94.
14. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ. Do white-cell count spikes perdict agranulocytosis in clozapine recipients ? *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:311-314.
15. Jauss M, Pantel J, Werle E, Schröder J. G-CSF Plasma Levels in Clozapine-Induced Neutropenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1113-1115.
16. Lieberman JA, Yunis J, Egea E, Canoso RT, Kane JM, Yunis EJ. HLA-B 38, DR 4, DQw 3 and clozapine-induced agranulocytosis in jewish patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:945-948.
17. Claas FHJ, Abott PA, Witvliet MD, Amaro JD, Barnes PM, Krupp P. No direct clinical relevance of the human leukocyte antigen (HLA-) system in clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 1992;7(suppl 1):3-6.
18. Godleski LS, Sernyak MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153:735-736.
19. Flynn SW, Altman S, MacEwan GW, Black LL, Greenidge LL, Horner WG. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:494-495.
20. Oyewumi LK, Al-Semaan Y. Olanzapine: Safe During Clozapine-Induced Agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:279-281.
21. Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D, Haack M, Pollmacher T. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine and olanzapine induced granulocytopenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:153-155.
22. Unterweger BS, Czeipek I, Gaggi S, Geissler D, Spiel G, Fleischhacker WW. Treatment of severe clozapine-induced neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Br J Psychiatry* 1998; 172:82-84.
23. Barnas C, Zwierzina H, Hummer M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) treatment of clozapine-induced agranulocytosis: a case report. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:245-247.