

Elf Medikamente, die man sich merken sollte

Medikamentös-induzierte Neutropenien / Agranulozytosen

Neutropenien/Agranulozytosen sollten unsere Aufmerksamkeit wegen der möglichen Infektgefahr erlangen. Am häufigsten sind diese durch Medikamente oder deren Kombinationen bedingt. Im Folgenden möchten wir anhand von 3 klinischen Beispielen aufzeigen, bei welchen Medikamenten besondere Vorsicht geboten ist.

Bei der Behandlung von Patienten/innen gilt immer noch als erstes Prinzip: Primum nil nocere (keinen Schaden anzurichten). Eine Agranulozytose kann zu schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsbildern führen. Sie ist durch eine Neutrophilenzahl von weniger als $0.5 \times 10^9/L$ (500/microL) definiert. Eine Reduktion der Neutrophilenzahl von weniger als $1.5 \times 10^9/L$ wird als Neutropenie bezeichnet. Am häufigsten werden Neutropenien und Agranulozytosen iatrogen durch zytotoxische Medikamente verursacht (1). Die Inzidenz der medikamenten-bedingten Agranulozytosen beträgt ca. 1–5 pro 1 Million Einwohner pro Jahr (2). Im Weiteren werden Neutropenien und Agranulozytosen bei hämatologischen Erkrankungen, bei Infektionskrankheiten sowie bei schwerer Sepsis beobachtet.

Erste Symptome einer Neutropenie/Agranulozytose sind unspezifisch und äussern sich durch grippeähnliche Beschwerden wie Halsschmerzen, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost und vor allem durch hohes Fieber. Das Infektionsrisiko ist abhängig von der Schwere der Neutropenie / Agranulozytose (Tab. 1).

Neutropenien/Agranulozytosen können über immunologische Zerstörung der zirkulierenden Granulozyten durch medikamenten-induzierte Antikörper ausgelöst werden. Ein klassisches Beispiel für einen solchen Mechanismus sind die Analgetika vom Typ der Pyrazolone wie Metamizol (Novalgin®). Medikamenten-induzierte antigranulozytäre Antikörper können in einem Anteil von Patienten/innen nachgewiesen werden, allerdings fehlt bei solchen



Dr. med. Linet Njue
Bern



Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher
Bern

Tests eine gute Standardisierung und die Aussagekraft ist limitiert, weshalb diese in der Routine nur selten zum Einsatz kommen (4,6). Die Schädigung der Granulozyten ist zeit- und dosisunabhängig und die Sensibilisierung hält wahrscheinlich lebenslang an, so dass die geringste Dosis der betreffenden Substanz oder des betreffenden Medikamentes immer wieder eine Neutropenie / Agranulozytose verursachen kann.

Medikamente, die auf nicht-immunologischem Weg zu einer Neutropenie/Agranulozytose führen, schädigen direkt die blutbildenden Zellen im Knochenmark (myeloische Vorstufen). Dieser Mechanismus ist für Phenothiazine, insbesondere Chlorpromazin, Clozapin, Dapson und Procainamide beschrieben (7).

In Tabelle 2 finden sich Medikamentengruppen und ihre häufigsten Vertreter, die zu (meist isolierten) Agranulozytosen/Neutropenien führen können (nicht erwähnt sind Chemotherapeutika, welche meist eine Reduktion aller Zelltypen verursachen und nicht nur eine Neutropenie machen). Weltweit sind mehr als die Hälfte aller gemeldeten Patientenfälle, bei denen Arzneistoffe «sicher» oder «wahrscheinlich» eine Agranulozytose ausgelöst haben, auf wenige Pharmaka zurückzuführen (5). Diese sind in der Tabelle 2 rot gekennzeichnet.

Im Folgenden beschreiben wir 3 typische Beispiele von medikamenten-induzierten Neutropenien / Agranulozytosen:

Fallvignette 1

Eine 22-jährige Patientin wurde aufgrund von Halsschmerzen symptomatisch mit NSAR und Metamizol (Novalgin®) über mehrere Tage behandelt. Zirka eine Woche nach der letzten Einnahme von Novalgin® präsentierte sich die Patientin auf unserer

TAB 1: Korrelation zwischen Neutrophilenzahl und Infektrisiko (3)	
Neutrophilenzahl	Infektrisiko und Management*
> 1500/microL	Keine
1000 bis 1500/microL	Infektrisiko nicht signifikant erhöht; bei Fieber: ambulante Behandlung möglich
500 bis 999/microL	Infektrisiko leicht erhöht; bei Fieber: ambulante Behandlung meistens möglich
200 bis 499/microL	Infektrisiko signifikant erhöht; bei Fieber: stationäre Behandlung mit intravenösen Antibiotika
<200/microL	Infektrisiko schwer erhöht; Fieber sollte immer stationär mit intravenösen Antibiotika behandelt werden

* Achtung: individuelles Management bei immunsupprimierten Patienten/innen

Notfallstation mit Fieber und schmerzhaften, zervikalen Lymphadenopathien. Im Labor zeigte sich eine schwere Agranulozytose mit einem Leukozytenwert von 0 G/l sowie eine leichtgradige Anämie von 117 g/l bei normaler Thrombozytenzahl. Unter empirischer antibiotischer Therapie mit Cefepim und supportiver Therapie (Hydratierung, Fiebersenkung) stabilisierte sich der Gesundheitszustand der Patientin rasch und die Symptome waren regredient. Aufgrund der persistierenden Agranulozytose wurde am 4. Tag entschieden, mit einer Therapie mit G-CSF (Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor) Filgrastim (Neupogen®) 30 Mio Einheiten pro Tag zu beginnen. Die Agranulozytose dauerte unter zusätzlicher Gabe von G-CSF insgesamt 8 Tage lang.

Bei dieser Fallvignette zeigt sich ein typischer zeitlicher Zusammenhang zwischen der Novalgin®-Einnahme und der G-CSF-responsiven Agranulozytose (die frühen myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark können betroffen sein, was in der Regel bei Metamizol jedoch weniger häufig vorkommt). Auf weitere Abklärungen mittels Knochenmarkspunktion oder antigranulozytäre Antikörper hat man bei rascher, kompletter Normalisierung der Blutwerte verzichtet.

Diskussion:

Neutropenien und Agranulozytosen sind bekannte Nebenwirkungen von Metamizol. In der Regel treten diese bereits in den ersten zwei Therapiemonaten auf und in den meisten Fällen normalisiert sich die Neutrophilenzahl innerhalb von 14 Tagen.

Der Einsatz von G-CSF kann die Neutropenie / Agranulozytose um ca. zwei Tage verkürzen, womit die Hospitalisationszeit und die Dauer der Antibiotikagabe etwas kürzer ausfallen. Es bestehen jedoch keine klaren Leitlinien bezüglich Einsatzes von G-CSF bei medikamentös-induzierten Agranulozytosen. Eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate durch eine medikamenten-induzierte Agranulozytose konnte bislang nicht belegt werden (8). Bei immunkompromittierten Patienten/innen soll die Indikation zur G-CSF Therapie jedoch grosszügig gestellt werden.

Im Zeitraum von 2016-2017 waren wir im Universitäts-spital Bern von Seiten der Hämatologie bei 15 Patienten/innen wegen einer Metamizol-induzierten Neutropenie / Agranulozytose involviert. Auch wenn die analgetische Wirkung des Medikaments unbestritten ist, sollte dieses aus hämatologischer Sicht, wenn immer möglich, zurückhaltend eingesetzt werden und insbesondere unter regelmässiger Kontrolle der Leukozytenwerte.

Einerseits wurde Metamizol in einigen Ländern, z.B. in Norwegen, Schweden, Dänemark, Grossbritannien, USA und Australien, aufgrund des Agranulozytose-Risikos vom Markt genommen, andererseits wurde beschrieben, dass «wegen der Seltenheit der Agranulozytose regelmässige Laborkontrollen beim asymptomatischen Patienten insbesondere in der ambulanten Anwendung weder medizinisch noch wirtschaftlich sinnvoll seien» (9). Wesentlich erscheint uns, dass die Patienten/innen über die Gefahr einer Agranulozytose informiert werden und die Instruktion erhalten, die Behandlung mit Metamizol bei Halsschmerzen oder Ulzerationen im Mund mit oder

TAB. 2 Medikamentengruppen und Medikamente, die zu Neutropenien/Agranulozytosen führen können.	
Thyreostatika	Antibiotika
Propylthiouracil	Makrolide
Methimazol	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
Carbimazol	Chloramphenicol
Entzündungshemmer	Sulfonamid
Nicht steroidale Antirheumatika	Penizillin
Sulfasalazin	Vancomycin
Gold	Cephalosporin
Penicillamin	Dapson
Phenylbutazon	Antimalaria Mittel
Antipyrin	Amodiaquin
Metamizol	Chloroquin
Phenacetin	Quinin
Psychopharmaka	Fungizide
Clozapin	Amphotericin B
Trizyklische Antidepressiva	Flucytosin
Meprobamat	Antikonvulsiva
Kokain/Heroin	Carbamazepin
Magen-Darm Mittel	Phenytoin
Sulfasalazin	Ethosuximid
Histamin H2 Rezeptor Blocker	Valproat
Kardiologische Medikamente	Diuretika
Antiarrhythmika (Flecainid, Procainamid)	Thiazid
Ticlopidin	Acetazolamid
ACE Hemmer (Enalapril, Captopril)	Furosemid
Propranolol	Spiroonolacton
Digoxin	Eisenchelatoren
Dipyridamol	Deferipron
Dermatologische Medikamente	Antikörper
Dapson	Rituximab
Isotretinoin	
Rheumatologica	
Methotrexat	

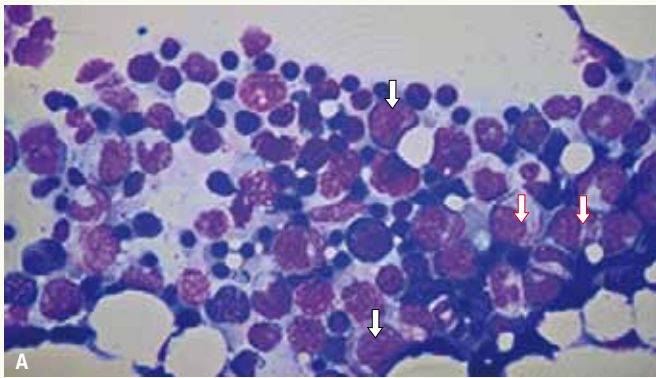
Die rot markierten Medikamente haben weltweit über die Hälfte der «sicher» oder «wahrscheinlich» medikamentös bedingten Agranulozytosen ausgelöst.

ohne Fieber zu stoppen und rasch einen Arzt aufzusuchen. Trotz der seltenen und schwerwiegenden Nebenwirkung der Agranulozytose zeigt Metamizol im Vergleich zu anderen Analgetika wie Diclofenac, Paracetamol und Azetylsalizylsäure ein akzeptables Risikoprofil (10).

Fallvignette 2

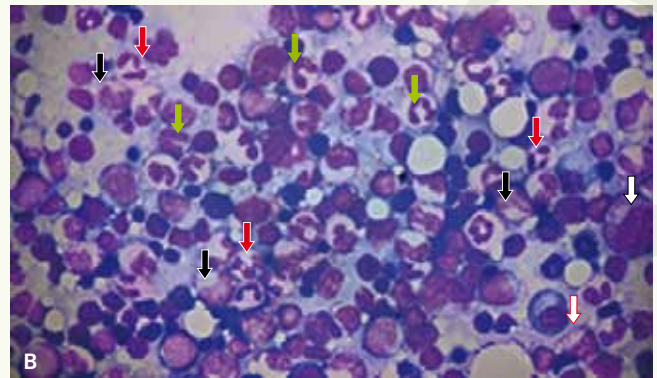
Bei einem 55-jährigen Patienten wurde aufgrund einer paranoiden Schizophrenie mit Fremdgefährdung eine Therapie mit einem Neuroleptikum zweiter Generation Clozapin (Clopin®) begonnen. Zirka 4 Tage nach Therapiebeginn fiel im Blutbild eine Agranulozytose mit einem Neutrophilen-Wert von 0.02 G/l auf, zudem hatte der Patient Fieber bis 39°C. Das Medikament wurde sofort abgesetzt und eine empirische antibiotische Therapie und zusätzlich G-CSF (Neupogen®) 48 Mio Einheiten pro Tag verabreicht. Darunter kam es rasch zu einer Verbesserung der Laborwerte sowie Entfieberung mit Anstieg der Neutrophilen auf 5.46 G/l am dritten Tag.

ABB. 1 Knochenmarkspirat im Vergleich



↓ Promyelozyt ↓ Myelozyt ↓ Metamyelozyt ↓ stabkerniger Granulozyt

1A: Knochenmarkspirat vom Patienten in Fallvignette 3 mit fast fehlender Ausreifung der Myelopoese.



↓ segmentkerniger Granulozyt

1B: Zum Vergleich ein normales Knochenmarkspirat mit durchreifender Myelopoese.

Diskussion:

Clozapin, aber auch die gesamte Klasse der Psychopharmaka, haben eine Inzidenz für Agranulozytosen von etwa 0,8 Prozent und für Neutropenien von rund 3 Prozent. Daher sollten diese Medikamente besonders im Mittelpunkt einer kritischen Therapieüberwachung stehen. Arzneimittel, die selbst ein erhebliches myelosuppressives Potential (zu Panzytopenien führen durch Suppression aller 3 Zellreihen) besitzen (zum Beispiel Methotrexat) sollten nicht mit Clozapin gleichzeitig verwendet werden. Zudem wird empfohlen in den ersten 18 Behandlungswochen die Leukozytenzahl und, wenn möglich, die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten wöchentlich und danach, über die ganze Dauer der Therapie, mindestens einmal im Monat und nach dem vollständigen Absetzen von Clozapin noch während eines Monats zu kontrollieren (11, 12).

Fallvignette 3

Ein 51-jähriger Patient wurde bei diffusem, grosszelligem B-Zell-Lymphom mit CD20-Antikörper-basierten (Rituximab®) Immunchemotherapien mit in der Folge gutem Ansprechen behandelt (zuerst ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin), dann R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) und R-DHAP (Rituximab, Dexamethasone, Cytarabin, Cisplatin). Acht Monate nach Therapieende zeigte sich jedoch eine persistierende Agranulozytose mit Leukozytenwerten um 0.3 G/l. Zur weiteren Abklärung wurde eine Knochenmarkspunktion durchgeführt, welche eine auffällig verminderte Ausreifung der Myelopoese ergab (siehe Abb. 1). Es zeigten sich keine Hinweise auf ein Rezidiv des Lymphoms.

Diskussion:

Da der Patient sehr gut auf die letzte kombinierte Immunchemotherapie angesprochen hat und sich in der Knochenmarksuntersuchung auch keine Hinweise auf ein Rezidiv ergeben haben, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei diesem Patienten um eine late-onset Neutropenie nach Rituximab-Gabe handelt. Diese kann nach dem primären Abfallen der Leukozytenzahl durch die Chemotherapie andauern oder verzögert nach Abschluss eines Behandlungs-

zyklus (in der Regel nach 38 bis 175 Tagen) einsetzen. Dabei werden Fieber und Infekte in ca. 17% aller Fälle beobachtet (13). Der genaue Mechanismus einer late-onset Neutropenie ist nicht bekannt; eine myeloische Blutbildungsstörung mit verminderter oder fehlender Ausreifung der weissen Zellreihe wird jedoch öfters beobachtet. Wenn immer möglich, sollte eine gleichzeitige Ko-Medikation mit Arzneimitteln, welche ein myelosuppressives Potential aufweisen, wie in diesem Falle, vermieden werden.

Dr. med. Linet Njue

Prof. Dr. med. G. M. Baerlocher

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital Bern, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
gabriela.baerlocher@insel.ch

Interessenskonflikte: Die Autorinnen haben in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Trotz heutigen Therapiemöglichkeiten sind die Folgen vor allem einer längerdauernden Agranulozytose als lebensgefährdend einzustufen
- ◆ Deshalb sind eine gezielte Indikationsstellung für den Einsatz von Medikamenten mit Agranulozytose-Potential, die Berücksichtigung von möglichen Interaktionen und Nebenwirkungen in Kombination mit anderen Medikamenten sowie eine gute Aufklärung des Patienten/der Patientin wichtig
- ◆ Regelmässige Blutbildkontrollen können wesentlich dazu beitragen, die Inzidenz zu erfassen und Dauer der Neutropenie/Agranulozytose zu reduzieren
- ◆ Fälle von Neutropenien/Agranulozytosen, die durch ein Medikament aufgetreten sind oder im Zusammenhang mit einem Medikament vermutet werden, sollten unbedingt bei Swissmedic gemeldet werden (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance/vigilance-system.html>). Nur so lassen sich effektive Inzidenzen erheben.

Literatur:

1. Kaufmann DW et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:23.
2. Kaufmann DW et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.* 2006;81(1):65
3. www.uptodate.com©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates, 05.01.2018,
4. Young NS. Agranulocytosis. *JAMA.* 1994;271(12):935.
5. Andersohn F et al. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657.
6. Johnston A. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis, *Utrecht J SOExpert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Feb;11(2):243-57. Epub 2014 Nov 26
7. Tesfa D. et al. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management. *Am J Hematol.* 2009 Jul;84(7):428-34.
8. Andres E, Kurtz JE, Martin-Hunyadi C, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, et al. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Med.* 2002;112(6):460-4.
9. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meibetaner W, Wirz S, et al. [Dipyron (metamizole): Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis]. *Schmerz.* 2017;31(1):5-13.
10. Graulich Frieder et al. Agranulozytose mit Fieber. *Schweiz Med Forum* 2017;17(48):1078-1082
11. Fuchs, W. S., et al., Agranulozytose und Leukopenie unter Psychopharmaka mit Schwerpunkt Clozapin. *Psychopharmakotherapie* 15, Nr. 3 (2008) 126-129.
12. www.compendium.ch
13. Tesfa D. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2209