



Agranulozytose durch Nicht-Chemotherapeutika

Die akute Agranulozytose durch Nicht-Chemotherapeutika stellt eine seltene, aber schwerwiegende Blutbildstörung mit möglichem fatalem Ausgang infolge gravierender Infektionen mit Bakterien und Pilzen dar. Die Aufklärung der Patienten über die möglichen Symptome der Agranulozytose erlaubt im Bedarfsfall eine unverzügliche Diagnosestellung mittels Blutbildkontrolle im Praxis- oder Fachlabor sowie gegebenenfalls die rasche Einleitung einer Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika.

HAUFIGKEIT

- Die Inzidenz der Agranulozytose wird auf 2.0 – 9.0 pro Mio Einwohner und Jahr geschätzt. Mit steigendem Lebensalter wird eine höhere Inzidenz beobachtet, welche mit der zunehmenden Medikamentenexposition begründet wird.

KLINIK UND VERLAUF

- Leitsymptome sind starke Halsschmerzen, Pharyngitis, welche auch von Fieber, Rigor, Kopfschmerzen und Malaise begleitet sein können. Infektionen der Haut und der Schleimhaut manifestieren sich bevorzugt im Rachenraum sowie als perirektale und genitale Manifestationen. Typischerweise tritt die Agranulozytose bei einer Vielzahl von Medikamenten erst nach einer Behandlungsdauer von einigen Wochen auf, insbesondere bei Metamizol sind aber Fälle mit einer Expositionszeit von nur zwei Tagen beschrieben. Gemäss gängiger Kausalitätskriterien (Ausnahme: Rituximab auch 1-6 Monate nach Therapieende) ist ein ursächlicher Zusammenhang mit einer Agranulozytose nur während oder bis 7 Tage nach Exposition mit dem entsprechenden Medikament in Betracht zu ziehen.

PROGNOSE UND MASSNAHMEN

- Gemäss aktuellen Studien enden ca. 5% der Agranulozytose-Fälle unter Nicht-Chemotherapeutika fatal. Fortgeschrittenes Alter (>65 Jahre), eine Neutrophilenzahl <0.1 G/l, schwere Grunderkrankungen bzw. Komorbidität stellen dabei prognostisch ungünstige Faktoren dar. Das Absetzen des verdächtigten Medikamentes und die rasche Einleitung einer antibiotischen Therapie sind von zentraler Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung der akuten Agranulozytose und deren Folgen.

BETROFFENE MEDIKAMENTE

- Zu den häufigsten mit einer Agranulozytose assoziierten Wirkstoffen (Nicht-Chemotherapeutika) gehören Metamizol, Trimethoprim / Sulfamethoxazol, Spironolacton, Prednison, Carbamazepin, Thyreostatika, Phenytoin, Digoxin und Clozapin. Die vollständige Liste der in der Schweiz zugelassenen Medikamente mit dem entsprechenden Evidenzgrad bezüglich Agranulozytoserisiko ist auf Seite 2 dieser LabNews enthalten. Konkrete Angaben bezüglich Frequenz der erforderlichen Blutbildkontrollen sind aus der Fachinformation nur für Carbimazol und Clozapin verfügbar, während für andere Medikamente regelmässige Kontrollen im Ermessen des behandelnden Arztes liegen.

MATERIAL / STABILITÄT

- EDTA-Blut, (Heparin, Citrat) / Leukozytenzahl: 7 Tage Raumtemperatur (ohne Diff!)

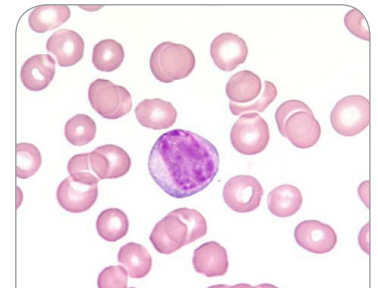
REFERENZBEREICHE

- Leukozyten 3.9 – 10.5 G/l
- Neutropenie Neutrophile Granulozyten < 1.5 G/l
- Agranulozytose Neutrophile Granulozyten < 0.5 G/l

TARIF

- Hämatogramm II Pos. 1371.00 9 TP*
(ohne Differenzierung)
- Hämatogramm V Pos. 1374.00 14.6 TP*
(inkl. masch. Differenzierung)

*1 TP = 100 CHF zuzüglich Übergangszuschlag 100 CHF pro Analyse bis 31.12.2011



Typisches Blutbild einer Agranulozytose



TABELLE

Tabelle

In der Schweiz zugelassene Medikamente mit relativ hohem Agranulozytoserisiko* (Odds Ratio > 5) mit verfügbaren Fallberichten, adaptiert nach [Andersohn 2007]

Wirkstoff	Handelsname (Originalpräparat)	OR (95% KI) (Resultate verschiedener Studien sind durch Semikolon getrennt)	Anzahl Fallberichte	
			Kausalität gesichert	Kausalität wahrscheinlich
Calcium dobesilat	Doxium® 500	778 (4.5-1346.2)	1	0
Sulfasalazin	Salazopyrin®	74.6 (36.3-1678); 24.8 (2.2-282.8)	0	12
Metamizol	Novalgin® Minalgin®	25.8 (8.4-79.1); 23.7 (8.7-64.4)	6	5
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	Bactrim®	25.1 (11.2-55.0); 14 (4.9-42.0); 10.4 (3.0-36.2)	0	3
Spironolacton	Aldactone®	20.0 (2.3-175.9)	1	2
Clomipramin	Anafranil®	20.0 (6.1-57.6)	0	1
Prednison	verschiedene	19.9 (10.1-49.7)	0	1
Carbamazepin	Tegretol®	16.9 (1.2-238.2); 11.0 (1.2-102.6); 5.9 (1.0-24.4)	0	4
Carbimazol	Néo-Mercazol®	16.7 (2.6-69.7)	0	21
Propylthiouracil*	Propycil 50®	siehe Bemerkung	1	10
Chlorpromazin	Chlorazin®	15.7 (1.3-182.1)	2	6
Phenytoin	verschiedene	11.6 (3.1-43.5)	1	2
Indomethacin	Indocid®	8.9 (2.9-27.8)	-	-
Erythromycin	Erythrocin®	7.6 (1.1-51.1)	-	-
Digoxin	Digoxin-Sandoz®	5.9 (2.8-12.5); 2.5 (1.1-5.4)	-	-
Clozapin**	Leponex®	keine Daten verfügbar	4	49

* Populationsbasierte Studien weisen für „antihyroid drugs“ OR > 20 aus. Propylthiouracil ist dabei enthalten, aber nicht wie im Falle von Carbimazol und Methimazol separat ausgewiesen.

**Clozapin wurde auf Grund der vielen publizierten Fallberichte als einziges Medikament ohne verfügbare Daten aus populationsbasierten Studien aufgeführt. Die umfassende und aktualisierte Liste von Medikamenten mit publizierten Agranulozytose-Fällen kann auf http://www.adverse-effects.com/agranulocytosis/case_reports.html eingesehen werden.

AUTOREN

Philipp Walter und Dr. Jean-Pierre Rothen, Laborspezialisten
FAMH

KONTAKT

Aarelab, Tel. 062 212 58 00 oder Mail: labnews@aarelab.ch

LITERATUR

- E Andrés and Maloisel F Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. Curr Op Hematol 2008;14:15-21
- Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. Expert Opin Drug Saf 2007;6(3):323-35
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. Ann Intern Med 2007;146:657-665
- Ibañez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. Arch Intern Med 2005;165:869-874
- Andres E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update of an old disorder. Eur J Intern Med 2006;17:529-35
- Bhatt V and Saleem A. Review: Drug-Induced Neutropenia – Pathophysiology, Clinical Features, and Management. Ann Clin Lab Sci 2004;34(2):131-37
- Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P, Neutropenia in patients treated with rituximab. N Engl J Med 2003;348:2691-4
- www.kompandium.ch, (zuletzt aufgerufen am 01.09.2011)
- Blutbild: CD HemoSurf 2.5, Universitätsspital Bern, Abteilung für Unterrichtsmedien