

# Schwere Thrombozytopenie unter Quetiapin kurz nach einer Levomepromazin-induzierten Agranulozytose

Thomas Gärtner, Daniel Birkfeld, Marsberg, Renate Grohmann, München, und Stefan Bender, Marsberg

Bei einem 38-jährigen, minderbegabten Patienten trat im Anschluss an eine Levomepromazin-induzierte Agranulozytose eine schwere Thrombozytopenie unter einer erst wenige Tage bestehenden, niedrig dosierten Behandlung mit Quetiapin auf. Der im Rahmen des Arzneimittelüberwachungssystems „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) erfasste Fall zeigt einen typischen Zeitverlauf einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie, die unter Quetiapin bislang aber noch nicht in der Literatur beschrieben wurde.

**Schlüsselwörter:** Thrombozytopenie, Quetiapin, AMSP

*Psychopharmakotherapie* 2007;14:34–6.

Im Rahmen einer Psychopharmakotherapie können unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu schwerwiegenden Folgen bis hin zum Tode führen. Ein Ziel des Arzneimittelüberwachungssystems „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) ist die systematische Erfassung seltener schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei stationär behandelten psychiatrischen Patienten, gerade auch solcher UAW, die unter den spezifischen Bedingungen der klinischen Zulassungsprüfungen nicht aufgetreten sind [7, 16]. Hier wird unseres Wissens weltweit erstmals der Fall einer schweren medikamenteninduzierten Thrombozytopenie unter Quetiapin berichtet.

## Kasuistik

Der 1966 geborene, intelligenzgeminderte Mann wurde seit 1988 viele Male in einer psychiatrischen Klinik stationär behandelt. Anlass für die Klinikaufenthalte waren regelmäßig Unruhe- und Erregungszustände sowie ausgeprägte Verhaltensauffälligkeiten mit Aggressivität und Delinquenz. Sowohl in der Vergangenheit als auch aktuell ergab sich nie ein Hinweis für den Konsum psychotroper Substanzen, insbesondere

von Alkohol. An körperlichen Erkrankungen bestanden seit vielen Jahren ein allergisches Asthma bronchiale, ein arterieller Hypertonus und ein Morbus Meulengracht.

Seit 1988 war der Patient psychopharmakologisch, unter anderem mit Thioridazin, Chlorprothixen und Carbamazepin, behandelt worden. Darunter waren bei regelmäßigen Laboruntersuchungen – abgesehen von einer am ehesten im Rahmen des allergischen Asthmas zu sehenden Eosinophilie – keine Veränderungen des Blutbilds aufgetreten. Anfang 2005 hatten multiple Hämatome und persistierendes Zahnfleischbluten eine stationäre Aufnahme in ein somatisches Krankenhaus zur Folge. Diagnostiziert wurde eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie (mit einer Reduktion der Plättchenzahl bis auf 3/nl) unter Clomipramin, Chlorprothixen, Melperon, Diazepam und Baclofen, die nach Absetzen der Psychopharmaka und Gabe von Glucocorticoiden innerhalb weniger Tage vollständig zurückging.

Im November 2005 wurde der Patient zur stationären psychiatrischen Behandlung eingewiesen, da bei der routinemäßigen ambulanten Laboruntersuchung eine Agranulozytose (230 Granulozyten/ $\mu$ l)

unter Levomepromazin aufgefallen war. Typische Symptome oder Komplikationen wie Fieber, Infektionen des oberen Respirationstrakts oder Schleimhautläsionen fehlten. An den ersten beiden Tagen in der Klinik erhielt der Patient niedrig dosiert Lorazepam (bis 1 mg/d), dann folgten zwei Tage ohne Psychopharmakotherapie. Da sich hierunter insbesondere Schlafstörungen und nächtliche Unruhezustände mit lauten Selbstgesprächen einstellten, wurde eine Behandlung mit 25 mg Quetiapin zur Nacht begonnen. Daraufhin sistierten die genannten psychopathologischen Symptome prompt. Die seit langem bestehende internistische Pharmakotherapie mit Metoprolol, Theophyllin und Budesonid wurde über den gesamten stationären Aufenthalt unverändert fortgeführt.

Die Granulozytenzahl lag schon bei der ersten Kontrolle am Tag nach der stationären Aufnahme bei 940/ $\mu$ l und

*Dr. med. Thomas Gärtner, Daniel Birkfeld, Dr. med. Stefan Bender, Westfälische Klinik Marsberg, Weist 45, 34431 Marsberg, E-Mail: thomas.gaertner@wkp-lwl.org*

*Dr. med. Renate Grohmann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstr. 7, 80336 München*

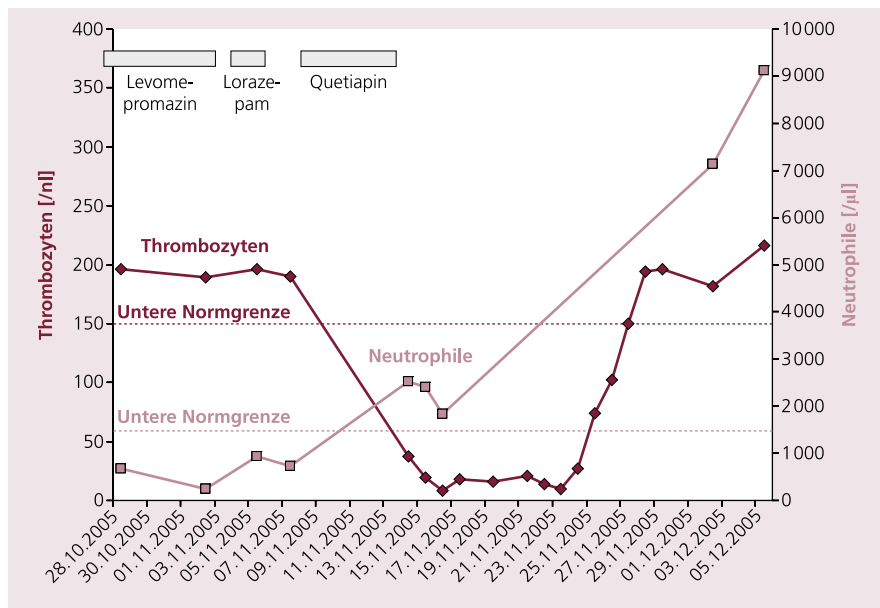


Abb. 1. Zahl der Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten im Therapieverlauf

zehn Tage nach Absetzen von Levomepromazin wieder im Normbereich (Abb. 1). Gleichzeitig zeigte sich aber – nach einer siebentägigen Behandlung mit Quetiapin – eine Thrombozytopenie (37/nl), auf die mit sofortigem Absetzen des Antipsychotikums reagiert wurde. Weil die Plättchenzahl in den folgenden beiden Tagen bis auf 8/nl sank, wurde der Betroffene in eine internistische Klinik verlegt und mit Glucocorticoiden behandelt. 13 Tage nach Absetzen von Quetiapin lag die Thrombozytenzahl wieder im Normbereich (Abb. 1). Nach insgesamt zweiwöchigem Aufenthalt erfolgte die Rückverlegung in die psychiatrische Klinik. Blutungen waren, anders als am Jahresanfang, zu keinem Zeitpunkt aufgetreten. In der Folge beschränkte sich die Psychopharmakotherapie ausschließlich auf die Gabe von Lorazepam in unterschiedlicher Dosierung (Stand Oktober 2006). Bei den regelmäßig durchgeführten Blutbildkontrollen sind seitdem weder eine erneute Minderung der Thrombozytenzahl noch eine Leukozytopenie aufgetreten.

## Diskussion

Im Rahmen der AMSP-Erfassung wurde Quetiapin als alleinige Ursache der Thrombozytopenie angeschuldigt. Neben dem Antipsychotikum wurde zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW nur

noch mit internistischen Medikamenten behandelt, die der Patient schon seit langer Zeit bekam und die auch nach Erholung der Thrombozytenzahl weiter gegeben wurden. Der Zeitverlauf ist typisch für eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie. Der Abfall der Blutplättchen begann schon wenige Tage nach Ansetzen der angeschuldigten Substanz, und zwar spätestens nach sechs Tagen, wobei ein früherer Beginn möglich, jedoch keine vorherige Laborkontrolle durchgeführt worden war. Nach Absetzen normalisierte sich die Plättchenzahl unter Glucocorticoid-Therapie innerhalb relativ kurzer Zeit (nach 13 Tagen). Das wiederholte Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen unter Psychopharmakotherapie in der Vorgeschichte ist als patientenbezogener Risikofaktor anzusehen.

Blutbildveränderungen unter antipsychotischer Pharmakotherapie sind allgemein bekannt. Zahlenmäßig am bedeutsamsten sind passagere Leukozytopenien mit einer Häufigkeit, die mit bis zu 32% angegeben wird [19]. Eine ernsthafte Komplikation stellt die Agranulozytose dar, die besonders häufig unter Clozapin auftritt [1], aber auch für die neueren Antipsychotika wie Olanzapin [26], Risperidon [13], Ziprasidon [22] und Quetiapin [24] beschrieben wurde. Thrombozytopenien sind dagegen eine Rarität unter der Therapie

mit Antipsychotika. Einzelfallberichte finden sich für Clozapin [4, 12, 17, 21, 23], Haloperidol [2, 6, 25], Olanzapin [5, 9, 10, 20] und Zuclopenthixol [18]. Bei unserer Literaturrecherche fanden wir keinen publizierten Fall einer isolierten Thrombozytopenie unter Quetiapin. In der Fachinformation wird die Thrombozytopenie nicht als mögliche Nebenwirkung erwähnt. Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft) wurden bis Mitte 2006 zehn Verdachtsfälle einer Thrombozytopenie erfasst [3].

Medikamenteninduzierte Thrombozytopenien sind, in enger Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl, klinisch asymptomatisch oder manifestieren sich durch Blutungen, die schwerwiegende Folgen bis hin zu einem letalen Ausgang haben können [14]. Blutungen können durch rechtzeitige Laboruntersuchungen verhindert werden. Anders als bei den Neuroleptika-induzierten Agranulozytosen, deren Pathogenese noch nicht im Einzelnen geklärt ist [11] und bei denen die Latenz vom Ansetzen der verursachenden Substanz bis zum Auftreten der UAW nicht selten Monate bis Jahre beträgt [1], treten medikamenteninduzierte Thrombozytopenien, denen in der Regel ein immunologisch vermittelter Plättchenverbrauch zugrunde liegt, in der Mehrzahl der Fälle rasch ein [15]. Die Plättchenzahl fällt bei den immunologisch verursachten Thrombozytopenien typischerweise bereits wenige Tage nach Beginn der ursächlichen Pharmakotherapie ab.

Die empfohlenen Routinelaboruntersuchungen unter Antipsychotika zur Verhütung der Manifestation einer Agranulozytose [8] – bei trizyklischen Substanzen wie Quetiapin zweimal pro Monat eine Blutbildkontrolle in den ersten vier Monaten – reichen in der Regel aus, um auch die selten auftretenden Thrombozytopenien zu erfassen und konsekutive Blutungen zu verhindern. Beim Vorliegen entsprechender Risikofaktoren oder medikamenteninduzierter Störungen des hämatopoetischen Sys-

tems in der Vorgeschichte – wie in dem von uns geschilderten Fall – sollten aus unserer Sicht jedoch bei jeder Neueinstellung auf ein Psychopharmakon zu Beginn wöchentliche Blutbildkontrollen erfolgen.

#### Danksagung

Die Autoren danken Prof. Dr. W.-D. Ludwig, Helios Klinikum Berlin, Medizinische Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

#### Severe thrombocytopenia with quetiapine shortly after a levomepromazine-induced agranulocytosis

A mentally retarded 38-year old male patient developed a severe thrombocytopenia while treated with low dosed quetiapine for just a few days after suffering from a levomepromazine-induced agranulocytosis. This case was recorded by the AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) drug safety program and demonstrates a typical time response of a drug-induced thrombocytopenia not yet described for quetiapine in the literature before.

**Keywords:** Thrombocytopenia, quetiapine, AMSP

#### Literatur

- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schaaf JA, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162–7.
- Amore M, Montanari M, Cerisoli M. Severe immune thrombocytopenia induced by neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1991;148:1266.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „UAW-News – International“: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura unter Quetiapin (Seroquel). *Dtsch Ärztebl* 2006;103:A-2335.
- Assion HJ, Kolbinger HM, Rao ML, Laux G. Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:227–8.
- Bachmann S, Schroder J, Pantel J, Mundt C, et al. Olanzapine-induced thrombocytopenia in association with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Psychiatry* 1998;173:352.
- Balon R, Berchou R, Zethelius M. Thrombocytopenia associated with chlorpromazine, haloperidol and thiothixene: a case report. *Can J Psychiatry* 1987;32:149–50.
- Bender S, Grohmann R, Engel RR, Degner D, et al. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1): S46–S53.
- Benkert O, Hippus H (Hrsg). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2005:205–8.
- Bogunovic O, Viswanathan R. Thrombocytopenia possibly associated with olanzapine and subsequently with benzotropine mesylate. *Psychosomatics* 2000;41:277–8.
- Carrillo JA, Gonzalez JA, Gervasini G, Lopez R, et al. Thrombocytopenia and fatality associated with olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:295–6.
- Duggal HS, Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:517–26.
- Durst R, Dorevitch A, Fraenkel Y. Platelet dysfunction associated with clozapine therapy. *South Med J* 1993;86:1170–2.
- Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. Risperidone-associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 1998;155:855–6.
- Freiman JP. Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990;112:308–9.
- George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886–90.
- Grohmann R, Engel RR, Rütther E, Hippus H. The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S4–S11.
- Hampson ME. Clozapine-induced thrombocytopenia. *Br J Psychiatry* 2000;176:400.
- Hirshberg B, Gural A, Caraco Y. Zuclopenthixol-associated neutropenia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2000;34:740–2.
- Hummer M, Kurz M, Barnas C, Fleischhacker WW. Transient neutropenia induced by clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:287–90.
- Jackson RS. Continuing treatment with novel antipsychotic drugs despite leukopenia or thrombocytopenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:706–7.
- Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M, Mrsic M, Sagud M. Thrombocytopenia associated with clozapine and fluphenazine. *Nord J Psychiatry* 2001;55:449–50.
- Montgomery J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:83–5.
- Rudolf J, Grond M, Neveling M, Heiss WD. Clozapine-induced agranulocytosis and thrombopenia in a patient with dopaminergic psychosis. *J Neural Transm* 1997;104:1305–11.
- Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, et al. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:311–4.
- Storrie MC, Scher M, McGuire J, Bokan J. Thrombocytopenia in the absence of leukopenia associated with the use of neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1978;39:779–81.
- Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:411–4.

## ? Fragen aus Klinik und Praxis ?

Sie haben ein pharmakotherapeutisches Problem, zu dem Sie gerne eine Fachmeinung hören möchten? Schreiben Sie uns. Wir leiten Ihre Frage an einen Experten weiter.

Fragen und Antworten, die von breiterem Interesse sind, drucken wir auch im Heft ab.

Schicken Sie Ihre Frage formlos an:

Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Fax: (07 11) 2582-283

E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de