

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Polyklinik
Ärztlicher Direktor: Professor. Dr. Buchkremer

Pharmakotherapie der Depression mit klassischen
Antidepressiva, Clozapin und Perazin. Leukopenien
unter Mono- und Kombinationstherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Masood Shirkhani
aus
Teheran/Iran

2007

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. H. J. Gaertner

2. Berichterstatter:

Professor Dr. C. Gleiter

meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Die Inzidenz und die Bedeutung der Depression	1
1.2.	Ätiologie und Pathophysiologie der Depression	3
1.3.	Medikamentöse Behandlung der Depression	4
1.3.1.	Amitriptylin	6
1.3.2.	Doxepin	8
1.3.3.	Maprotilin	10
1.3.4.	Perazin	12
1.4.5.	Clozapin	13
1.4.	Leukopenie	15
1.5.	Fragestellung	16
2.	Patienten und Methoden	17
2.1.	Patienten	17
2.2.	Statistische Methoden	18
3.	Ergebnisse	19
3.1.	Beschreibung des Ausgangskollektivs	19
3.2.	Auswertung der Patienten mit Monotherapie (Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin)	22
3.2.1.	Vergleich der Gruppen zu Beginn der antidepressiven Therapie	22
3.2.2.	Einfluss der Medikation auf die Leukopenie-Entwicklung	25
3.3.	Auswertung der Patienten mit Kombinationstherapie im Vergleich zu Patienten mit Monotherapie	37
3.3.1.	Ausgangsbedingungen zwischen den fünf Untersuchungsgruppen	37
3.3.2.	Einfluss einer Mono- oder Kombinationstherapie auf die Leukopenie- Entwicklung	41
4.	Diskussion	45
4.1.	Bewertung der Fragestellung	45
4.2.	Methodenkritik	45
4.3.	Diskussion der Ergebnisse	48
4.3.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	48
4.3.2.	Diskussion der Leukopenieresultate	49
4.4.	Schlussfolgerungen	60
5.	Zusammenfassung	63
6.	Literaturverzeichnis	65

1. Einleitung

1.1. Die Inzidenz und die Bedeutung der Depression

Affektive Störung, die heute als Depression bezeichnet werden, sind seit mehreren tausend Jahren bekannt. Erste Vermutungen über die physiologischen Grundlagen der Depression reichen bereits zu Hippokrates zurück. Dieser bezeichnete damals dieses Syndrom als Melancholia. Als Ursache sah er einen relativen Überschuss an "schwarzer Galle" gegenüber den drei anderen Körpersäften (Blut, Schleim, gelber Galle) (Vie und Baruk 1990).

Typisches Kennzeichen der Depression ist die Störung der Affektivität. Der Verlust der affektiven Schwingungsfähigkeit des Betroffenen bis zum Gefühl der Gefühllosigkeit ist zentraler Bestandteil der Erkrankung. Antrieb, Aufmerksamkeit, Auffassungsgabe und Konzentration sind ebenfalls beeinträchtigt, das Denken ist verlangsamt und eingeeengt. Es kann ausgeprägte Müdigkeit auftreten. Die vitale Befindlichkeit, z.B. Schlaf, Appetit, Sexualität, ist häufig eingeschränkt. Die mnestischen Fähigkeiten (Gedächtnis, Erinnerung) sind nicht dauerhaft beeinflusst, aber ihre Bewertung ist depressiv besetzt und die Leistungskraft dieser Fähigkeiten ist in der Depression eingeschränkt. Bei schweren Erkrankungen treten Wahnbildungen auf. Suizidalität und Selbstmordgedanken werden häufig angetroffen (Möller 2000, Trenckmann 2000).

Zahlreiche Studien deuten daraufhin, dass die Major Depression (F32 bis F33 nach ICD-10 oder Klassifikation nach DSM-4) in den westlichen Industrienationen zu den häufigeren Erkrankungen zählt. 4,4-18,0% der Bevölkerung haben im Laufe ihres Lebens zumindest eine Episode einer Depression (Angst 1992, Regier et al. 1988), davon erleiden 50-85% mindestens eine zweite Episode (Kupfer 1994). In den industrialisierten Ländern sind Männer mit einer Häufigkeit 8-12% und Frauen mit 20-26% von einer "Major Depression" betroffen (Boyd und Weissman 1981). Die Inzidenzen der Depression hängen jedoch von ihrer Definition ab, die von Studie zu Studie schwanken kann (Mendlewicz 1995). So liegt nach Wittchen et al. (1999) die Häufigkeit depressiver Erkrankungen im gesamten Leben eines Menschen bei etwa 20%, während sie in Allgemeinarztpraxen mit einer Häufigkeit von 8,6-11,2% der dort behandelten Patienten diagnostiziert wird (Linden et al. 1996, Wittchen et al. 2000). Üstün und Sartorius

(1995) fanden im Rahmen einer internationalen WHO-Studie eine Häufigkeit von 10,4% Depression, die damit so häufig wie Angststörungen (10,1%) zu finden ist.

Aber nicht jeder Patient mit einer Depression begibt sich in ärztliche Behandlung. Immerhin 40% der Patienten mit behandlungsbedürftiger Depression suchen keinen Arzt auf. Für diejenigen, die ärztliche Hilfe suchen, sind Praktische Ärzte und Allgemeinärzte die ersten Ansprechpartner (Ebel und Beichert 2002). Nach Üstun und Sartorius (1995) sowie Wittchen et al. (2000) werden aber von Hausärzten, bei denen zwischen 70-90% aller Depressionen primär erscheinen, nicht alle als solche erkannt. Nur etwa 50-75% dieser Fälle mit einer klinisch relevanten Depression werden vom Allgemeinarzt richtig diagnostiziert. Die korrekt diagnostiziert Patienten werden nur zu etwa 30% ausreichend antidepressiv behandelt (Sartorius et al. 1996, Üstün und Sartorius 1995). Nach Lepine et al. (1997) und Linden et al. (1996) erfolgt nur bei 15% der depressiv Erkrankten eine medikamentöse, antidepressive Behandlung, aber nur in 7% in angemessener Dosierung.

Häufig treten gemeinsam mit der Depression auch somatische Erkrankungen auf. Diese können dazu führen, dass die Depression nicht als relevante Grunderkrankung erkannt bzw. schnell genug identifiziert wird (Kirmayer et al. 1993, Tylee et al. 1993). So verdecken Angstsymptome bei mehr als zwei Drittel der depressiven Patienten die ursächliche Depression oder es kann sich aus einer eigenständigen Angsterkrankung häufig eine Depression entwickeln, die den Patienten schließlich zum Arzt führt (Kuhs 1990). Angstsymptome als Begleitung einer Depression kommt bei mindestens 65% der depressiven Patienten vor (Fawcett und Kravitz 1983).

Im Rahmen einer US-amerikanischen Studie (zitiert nach Möller 2000) ergab sich im Langzeitverlauf depressiver Patienten, die zunächst stationär behandelt worden waren, unter der ambulanten Therapie bei 85% der Fälle ein Rückfall innerhalb der ersten drei Jahre. Von den mit Phasenprophylaktika behandelten Patienten erlitten in diesem Zeitraum nur 20% ein Rezidiv der Depression. Nach Möller (2000) und Trenckmann (2000) versterben etwa 15% der depressiv Erkrankten an Suizid, 18-30% der Patienten erleiden einen depressiven Rückfall innerhalb von 10 Jahren und 8-15% chronifizieren (Möller 2000, Trenckmann 2000).

1.2. Ätiologie und Pathophysiologie der Depression

Depressive Störungen haben eine multifaktorielle Genese (Ebel und Beichert 2002). Allerdings spricht die erhöhte Konkordanz bei monozygoten Zwillingen (50%) im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (20%) auch für eine genetische Prädisposition für die Erkrankung (Marneros 1999). Es wird aber häufig vor dem Beginn einer Depression über psychosoziale Belastungsfaktoren (Verlust oder Tod von Bezugspersonen, Ehescheidungen, familiäre Konflikte) berichtet (Huber 1999, Tölle 1999), die als Auslöser dienen können. Somatisch ausgelöst werden kann die depressive Symptomatik aber ebenfalls durch körperliche Erkrankungen (Ebel und Beichert 2002).

Der Erfolg der Behandlung der Depression mittels trizyklischer Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmern gab Hinweise auf eine Erklärung der biochemischen Grundlagen der Depression. Als offensichtlich wurde, dass die Hauptwirkung der genannten Medikamente darin bestand, die Funktion einiger biogener Amine (v.a. Noradrenalin und Serotonin) zu verstärken, wurde über einen möglichen Zusammenhang von Depression mit einer Fehlfunktion eines oder mehrerer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem spekuliert. Es wurden drei Theorien entwickelt: die biogene Aminhypothese, die Rezeptor-Supersensitivitäts-Hypothese und die Nachgiebigkeits-Hypothese.

- a) Aminhypothese: nach ihr erklärt sich die Depression als Mangel der biogenen Amine Noradrenalin oder Serotonin am postsynaptischen Rezeptor. Trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer erhöhen die funktionell zur Verfügung stehende Menge an Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt.
- b) Rezeptor-Supersensitivitäts-Hypothese: durch geringe Konzentrationen von Neurotransmittern kommt es zu einer Veränderung der Rezeptorsysteme. Die Steigerung der Rezeptorenzahl erfolgt als Maßnahme zur Kompensation des Transmittermangels. Dadurch erhöht sich die Sensitivität für den zu gering konzentrierten Transmitter. Dieser Hypothese zufolge tritt eine Depression dann auf, wenn die postsynaptischen Rezeptoren überempfindlich werden. Hier kann man mittels antidepressiver Pharmakotherapie die Rezeptoren den entsprechenden Neurotransmittern vermehrt aussetzen, was die Empfindlichkeit der Rezeptorsysteme wieder vermindern und die Depression lindern kann.

c) Permissive Biogenic Amine Theory: das therapeutische Ansprechen auf die Gabe von Serotonin-Reuptake-Hemmern führte zu Überlegungen, inwieweit Serotonin eine Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt. Es zeigte sich, dass depressive Patienten, die eine tryptophanarme Nahrung (Tryptophan ist eine Vorstufe von Serotonin) zu sich nahmen und einer SSRI-Therapie unterzogen wurden, mehr Rückfälle erlitten, als Patienten mit normaler Nahrung (Holden 1991).

Dies führte zur Vermutung, dass nicht nur Noradrenalin alleine sondern auch Serotonin von entscheidender Bedeutung ist. In der von Prange et al. (1974) formulierten Theorie resultiert eine affektive Störung, wenn die Serotoninspiegel zu sehr abfallen, was dazu führt, dass nicht nur die noradrenerge sondern auch die serotonerge Kontrolle auf die Stimmung verloren geht. Sinken die Serotonin und Noradrenalin Spiegel zu deutlich ab, erzeugt dies eine Depression. Sind die Serotonin- und Noradrenalin Spiegel aber zu stark erhöht, resultiert daraus eine Manie. Nach dieser Theorie wirken Antidepressiva über eine Wiederherstellung der Kontrolle und einem Wiedererreichen ausgewogener Konzentrationen von Noradrenalin und Serotonin.

1.3. Medikamentöse Behandlung der Depression

Die gezielte medikamentöse Therapie depressiver Störungen hat eine 50jährige Geschichte, nach dem erstmals vom Schweizer Psychiater Kuhn (1957) die antidepressive Wirksamkeit von Imipramin durch sorgfältige klinische Beobachtung entdeckt wurde. Ausgehend von dieser Substanz wurden verschiedene andere trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Clomipramin und Desipramin entwickelt. Die Wirksamkeit dieser und anderer trizyklischer Substanzen ist in einer großen Anzahl von Studien bestätigt worden (Morris und Beck 1974). Placebokontrollierte Studien zeigten eine Überlebenheit des Medikamentes in 60-70% der Fälle. In 30-40% zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Trizyklische Antidepressiva sind die am häufigsten verwendeten Antidepressiva. Sie können in zwei Klassen eingeteilt werden: sekundäre Amine sind Desipramin, Pro-

tryptilin und Nortriptylin. Zu den tertiären Aminen zählen Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin, Trimipramin und Doxepin. Zu den Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmern zählen die meisten Antidepressiva. Keine nennenswerte Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmung zeigen Trimipramin, das tetrazyklische Mianserin und das atypische Trazodon. Sekundäre Amine unter den trizyklischen Antidepressiva hemmen die Noradrenalin-Rückaufnahme in höherem Ausmaß als die tertiären Amine.

Die meisten trizyklischen Antidepressiva hemmen die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren. Dies führt zu Mundtrockenheit, Verstopfung, verschwommenem Sehen, Harnverhalt, Schwindel, Tachykardie, einem erhöhten Glaukomrisiko und unerwünschten Wirkungen auf das Gedächtnis. Überdosierungen dieser Medikamente können kardiale Leistungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien, Delirium, Krampfanfall, Blasen- oder Darmlähmung nach sich ziehen (Nierenberg und Cole 1991, Richelson 1991, Settle 1992, Small 1991).

Die Modifikation des trizyklischen Grundgerüsts der Imipraminstruktur führte zu jeweils anderen Antidepressiva, die aber nicht unbedingt wirksamer oder nebenwirkungsärmer waren. So kam es zur Entwicklung tetrazyklischer und chemisch neuartiger Antidepressiva wie Maprotilin, Mianserin oder Trazodon.

Monoaminoxidase-Hemmer sind wirksame Antidepressiva. Ältere Monoaminoxidase-Hemmer sind mittlerweile aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils Mittel der zweiten Wahl geworden. Eine Hemmung der Monoaminoxidase führt zu einem Anstieg von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt. Die chronische Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern führt zu einer Desensibilisierung und Downregulation von β -Adrenorezeptoren und Verminderung von 5HT₂-Rezeptoren. Ungünstigerweise hemmen die Monoaminoxidase-Hemmer die Aktivität der Monoaminoxidase auch außerhalb des Gehirns. Indirekt wirkende, sympathomimetische Amine aus der Nahrung, wie Tyramin gelangen in den systemischen Kreislauf und können dann Bluthochdruckkrisen verursachen. Bei Monoaminoxidase-Hemmern sieht man anticholinerge Nebenwirkungen (orthostatische Hypertonie, Hyperaktivität, Erregung, Verwirrung) sowie pharmakologische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen. Die Enzymbindung älterer Monoaminoxidase-Hemmer ist irreversibel, daher bleiben deren Wirkungen lange nach dem Absetzen des Medikamentes bestehen.

Neuere Substanzen wie Moclobemid haben eine kürzere Wirkungsdauer und sind daher auch sicherer steuerbar.

Einen weiteren wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung der Antidepressiva stellen die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI) dar, die u.a. die Substanzen Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin umfassen. Die Medikamente beeinflussen das serotonerge System und besitzen eine den trizyklischen Antidepressiva vergleichbare therapeutische Wirksamkeit (Freisleder und Schmauß 1996).

Heute gehören die meisten erhältlichen Antidepressiva zu den drei Substanzengruppen der trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase-Hemmer oder selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI).

In der vorliegenden Studie wurden die klassischen oder trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin sowie das tetrazyklische Antidepressivum Maprotilin als Monotherapie für die Behandlung einer Depression Grunderkrankung eingesetzt. Im Rahmen von Kombinationstherapien wurden diese drei antidepressiv wirkenden Arzneimittel jeweils mit dem mittelstarken Neuroleptikum Perazin oder dem atypischen Neuroleptikum Clozapin kombiniert. Nachfolgend wird auf diese fünf Arzneimittel vor allem auch im Hinblick auf ihre Nebenwirkungen und deren Häufigkeit eingegangen.

1.3.1. Amitriptylin

Amitriptylin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva. Die chemische Strukturformel zeigt die Abbildung 1.

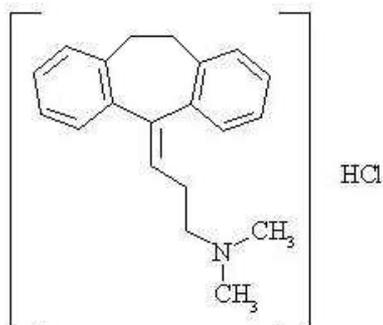


Abbildung 1: Strukturformel von Amitriptylinhydrochlorid:
3-(10,11)-Dihydro-5H-debenzo[a,d]-cyclohepten-5-yliden)-
N,N-dimethylpropylamin

Amitriptylin wirkt ausgeprägt sedierend und weist zusätzlich eine antinotizeptive Wirkung auf. Amitriptylin hat eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin und besitzt antagonistische Eigenschaften an den muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (M_1 und M_2), Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2), an α -Adrenozeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁).

Nach oraler Einnahme wird Amitriptylin langsam, aber vollständig verstoffwechselt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 1-5 Stunden erreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit nach i.v.-Injektion beträgt etwa 50%. Seine starke Lipophilie führt zu einer Verteilung im gesamten Organismus (Verteilungsvolumen 14-18 l/kg). Es wird stark an Gewebs- und Plasmaproteine gebunden, nur 3-6% liegen frei im Plasma vor (der aktive Metabolit Nortriptylin zu 8-13%).

Klinische Anwendungsgebiete für Amitriptylin sind depressive Erkrankungen sowie eine langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes.

Zur ambulanten Behandlung einer depressiven Erkrankung werden 2-3 mal täglich 50-75 mg Amitriptylin empfohlen. Die Dosis sollte täglich bis zum Wirkungseintritt gesteigert werden, wobei die ambulante Tagesdosis 150 mg und die stationäre Tagesdosis 300 mg nicht übersteigen soll.

Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) sind: Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Aggression, Sprachstörungen, Tremor, Akkommodationsstörungen, Kopfschmerzen, Obstipation, Gewichtszunahme und ein meist passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität sein.

Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$) sind Miktionsstörungen, innere Unruhe, Hyponaträmie, Durstgefühl, Hautausschläge, Ataxie, Störungen des Geschmacksvermögens, Mydriasis, Verwirrtheit, Konzentrationsmangel, Libidoverlust/Impotenz und bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten deliranter Syndrome.

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$) kann es zu Kollapszuständen, Hypertonie, Ödemen (z.B. im Bereich des Gesichts und der Zunge), Tinnitus, paralytischem Ileus, Diarrhoe, Harnverhalt, Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenie), Galaktorrhoe, Leberfunktionsstörungen (z.B. cholestatische Hepatose), Angst, Paranoia, Manie und Erre-

gungsleitungsstörungen kommen. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden. Allergische Vaskulitis und Hypersensitivitätsmyokarditis wurden beobachtet. Selten ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$) sind Alopezie, Vergrößerung der Speicheldrüse, Photosensibilisierung, Halluzinationen, Gynäkomastie und Hyperthermie als Nebenwirkungen anzutreffen.

Sehr selten ($< 0,01\%$) treten Agranulozytose, zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesien), Polyneuropathien, Glaukomanfälle, allergische Entzündungen der Lungenbläschen (Alveolitis, Löffler-Syndrom) oder Kardiomyopathien auf (Fachinformation Saroten 2004)

1.3.2. Doxepin

Doxepin, ein Dibenzoxepin, gehört zur Substanzklasse der trizyklischen Antidepressiva. Die Abbildung 2 zeigt seine chemische Struktur.

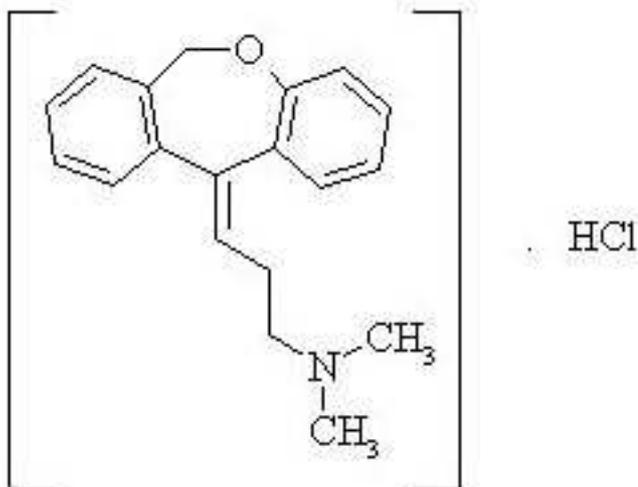


Abbildung 2: Strukturformeln von Doxepin-Hydrochlorid:
[3-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yliden)propyl]
dimethylazan-hydrochlorid

Doxepin wirkt ausgeprägt sedierend sowie angstlösend und stimmungsaufhellend. Es hemmt den aktiven Rücktransport der biogenen Amine Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen des zentralen Nervensystems. Dadurch wird die Konzentration biogener Amine am Rezeptor erhöht. Doxepin wirkt auch anti-

histaminerg durch die Blockade von H₁- und H₂-Rezeptoren. Es zeigt sowohl zentral als auch peripher eine schwach anticholinerge und spasmolytische Wirkung. Es hemmt wie andere trizyklische Antidepressiva in hohen Dosen die Erregungsleitung im Herzen und senkt den Gefäßwiderstand geringgradig.

Als Anwendungsgebiete sind depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- und Drogenabhängigkeit sowie Unruhe, Angst, Schlafstörungen und funktionelle Organbeschwerden zugelassen.

Im Rahmen der Therapie depressiver Syndrome und Angstbeschwerden wird mit 50 mg Doxepin am Abend begonnen und nach 3-4 Tagen auf 75 mg gesteigert, um nach 7-8 Tagen die Maximaldosis (100-150 mg/Tag) zu erreichen. Bei einer ambulanten Behandlung sollten Tagesdosen von 150 mg nicht überschritten werden, die Maximaldosis beträgt 300 mg/d.

Besonders häufige Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, verstopfte oder trockene Nase, Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme und passagerer Anstieg von Leberenzymen.

Gelegentlich kommt es zu Miktionsstörungen, innerer Unruhe, Durstgefühl, allergischen Hautreaktionen/Pruritus, Libidoverlust, Ejakulationsstörungen/Impotenz und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Verwirrheitszuständen bei älteren Patienten.

Selten sind Kollapszustände, Harnverhalt, Galaktorrhoe und Erregungsleitungsstörungen. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann verstärkt werden. Selten sind ebenfalls Ödeme, Parästhesien, Hitze- und Kälteempfindungen und Ohrensausen.

In Einzelfällen wurde bei Männern Gynäkomastie und bei Frauen Regelblutungsanomalien sowie Vergrößerung der Mammæ beobachtet. Desweiteren kann es sehr selten zu inadäquater ADH-Sekretion, Haarausfall, Veränderungen des Blutzuckerspiegels und cholestatischer Hepatitis kommen. In Einzelfällen wurden hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie beschrieben (Fachinformation Doxepin 2005).

1.3.3. Maprotilin

Maprotilin ist eine tetrazyklische Verbindung mit enger Verwandtschaft zu den trizyklischen Antidepressiva. Seine Formel zeigt die Abbildung 3.

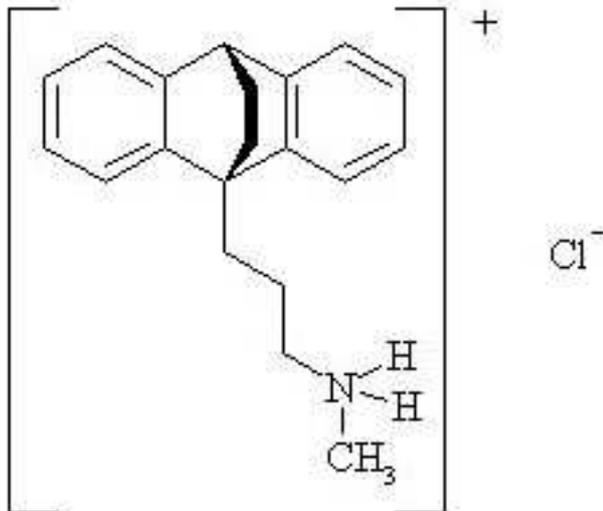


Abbildung 3: Maprotilin-Hydrochlorid
3-(9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-9-yl)-
N-methylpropan-1-amin-hydrochlorid

Maprotilin bewirkt eine Hemmung der Wiederaufnahme von Norepinephrin in die präsynaptischen Speicher und erhöht auf diese Weise die Konzentration des an der Synapse verfügbaren Neurotransmitters. Daraus resultiert nach der "Katecholaminhypothese" die antidepressive Wirkung der Substanz. Maprotilin hat keinen Einfluss auf die Wiederaufnahme von Serotonin oder Dopamin. Es blockiert jedoch Histamin- H_1 -Rezeptoren, was als Ursache für die starke Sedation und unerwünschte Wirkungen angesehen wird. Maprotilin besitzt zudem eine geringere anticholinerge Wirkung als trizyklische Antidepressiva und weist eine α_1 -antagonistische Wirkung auf, welche wahrscheinlich für Sedation und Blutdrucksenkung verantwortlich ist.

Maximale Plasmaspiegel von Maprotilin werden innerhalb von 9-16 Stunden nach oraler Einnahme von 50 mg erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 20-58 Stunden. Ein therapeutischer Plasmaspiegel lässt sich nur schwer definieren.

Maprotilin ist nur für die Indikation "Behandlung depressiver Erkrankungen" zugelassen.

Während die beruhigende Wirkung von Maprotilin innerhalb der ersten Tage einsetzt, kommt es erst nach 1-3 Wochen zur Stimmungsaufhellung. Die ambulante Behandlung depressiver Erkrankungen wird mit täglichen Anfangsdosen von 25-75 mg Maprotilin begonnen und abhängig von der Wirksamkeit nach 2 Wochen täglich um 25 mg auf eine Maximaldosis von 150 mg (ambulante Therapie) oder 225 mg (stationäre Therapie) gesteigert.

Häufig finden sich als Nebenwirkung zu Beginn der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Akkommodationsstörungen, erschwertes Wasserlassen oder Harnverhalt, Schwindelgefühl, Myoklonien, Unruhe und Erregungszustände.

Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Angst, Delir, Halluzinationen, Hypomanie und Manie können sowohl während als auch z.T. längere Zeit nach Absetzen von Maprotilin beobachtet werden.

Gelegentlich treten Aggressivität, Alpträume, Schlaflosigkeit, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme, Verstärkung depressiver Symptome, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Tagessedation, allergische Hauterscheinungen (Exantheme, Urtikaria), Photosensibilität, Libido-/Potenzstörungen, Palpitationen, Hitzewallungen, Ohnmacht, Parästhesien und Petechien auf.

Selten kommt es zu Arzneimittelfieber, Ataxie, unwillkürlichen Bewegungen (Tremor), Dysarthrie, Blutdruckschwankungen, Erregungsleitungsstörungen am Herzen, Glaukomanfälle, Durchfall, vermehrtes Schwitzen, Ödeme, Nervosität, Verwirrheitszustände und zerebrale Krampfanfälle.

In sehr seltenen Fällen können Störungen der Blutzellreifung (Leukopenie, Agranulozytose) durch Maprotilin ausgelöst werden, ebenso grippeähnliche Erscheinungen wie Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen oder Halsschmerzen.

Vereinzelt kam es zu allergischer Alveolitis mit und ohne Eosinophilie, dermaler Vasculitis, multiformen Erythemen, Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Geschmacksstörungen, Juckreiz, Gefühl der verstopften Nase, Bronchospasmen, Koordinationsstörungen, EEG-Veränderungen und einer Aktivierung psychotischer Symptome (Fachinformation Maprotilin 2000).

1.3.4. Perazin

Perazin ist eine psychotrope Substanz mit antipsychotischen Eigenschaften aus der Reihe der Phenothiazine mit einem unsubstituierten Trizyklus und einer Piperazinylseitenkette (siehe Abbildung 4).

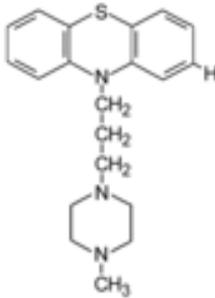


Abbildung 4: Perazin-Hydrochlorid

Perazin wirkt im Tiermodell antagonistisch auf Dopamin-D₁- und D₂-Rezeptoren. Es wird die Prolaktinsekretion erhöht, die Apomorphin- und Amphetaminhyperaktivität vermindert und eine Katalepsie und Hemmung des bedingten Fluchtreflexes bei Tieren bewirkt. Die Substanz wirkt antagonistisch auf alphaadrenerge, cholinerge, histaminerge (H₁ stärker als H₂) und serotonerge Rezeptoren. Bei chronischer Einnahme kann es zu einer Erhöhung der postsynaptischen Dopaminrezeptordichte kommen.

Das klinische Wirkprofil ist durch eine antipsychotische Wirkung (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen) sowie durch eine therapeutisch günstige Beeinflussung katatoner Erregung und affektiver Gespanntheit gekennzeichnet. Für die Behandlung akuter psychotischer und katatoner Symptome, psychomotorischer Erregungszustände und manifomer Syndrome werden bei Erwachsenen zu Beginn 50-150 mg Perazin verabreicht. Nach Abklingen der akuten Symptome beträgt bei stationärer Behandlung die Erhaltungsdosis für Erwachsene 200-600 mg Perazin oral pro Tag, bei therapieresistenten Fällen bis zu 1000 mg täglich. Bei ambulanter Behandlung liegt die Erhaltungsdosis bei 300 mg oral pro Tag und sie erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten.

Häufige Nebenwirkungen vor allem zu Therapiebeginn sind Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation, reflektorische Beschleunigung des Herzrhythmus, EKG-Veränderungen und Erregungsrückbildungsstörungen. Es kommt ebenfalls häufig zur Sedierung und passageren Erhöhungen der Leberenzymaktivität. Vor allem zu Behandlungsbeginn können Frühdiskinesien oder Parkinson-Syndrom auftreten.

Gelegentlich finden sich unter Perazintherapie Blutbildveränderungen (Leukozytose, passagere Eosinophilie, relative Granulozytopenie bei Lympho- und Monozytose, Leukopenie), Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Brustdrüsenvergrößerung und Temperaturerhöhungen.

Unter einer höheren Dosierung können Störungen der Speichelsekretion, verstopfte Nase, Veränderung des Augeninnendrucks, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, vermehrtes Durstgefühl, Mundtrockenheit, Harnentleerungsstörungen, Obstipation und sexuelle Dysfunktionen erscheinen. Gelegentlich und vor allem unter höherer Dosierung kommt es zu Akathisie.

Selten finden sich unter der Therapie Thrombopenie, Nasenbluten, schwere phototoxische Reaktionen, Krampfanfälle oder Kreislaufversagen. Ebenfalls kann es zu deliranten Episoden und Verwirrtheitszuständen kommen (Fachinformation Taxilan 2005).

1.3.5. Clozapin

Clozapin ist eine antipsychotisch wirksame Substanz, die sich von herkömmlichen Neuroleptika unterscheidet. Die Strukturformel zeigt die Abbildung 5.

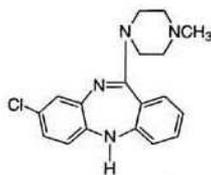


Abbildung 5: Strukturformel von Clozapin

Clozapin löst weder eine Katalepsie aus noch bewirkt es eine Hemmung des durch Apomorphin oder Amphetamin induzierten stereotypen Verhaltens. Es besitzt nur eine

geringe Dopaminrezeptor-blockierende Affinität zu D₁-, D₂-, D₃- und D₅-Rezeptoren, hingegen eine hohe Affinität zu D₄-Rezeptoren. Clozapin verfügt über eine starke anti- α -adrenerge, anticholinerge und antihistaminerge Aktivität und inhibiert die Arousal-Reaktion. Es hat auch antiserotonerge Eigenschaften gezeigt.

Klinisch bewirkt Clozapin eine schnelle und ausgeprägte Sedierung und hat antipsychotische Effekte. Dabei wirkt es sowohl auf die positiven wie die negativen Symptome der Schizophrenie. Die Effekte im Sinne einer klinisch relevanten Verbesserung treten bei einem Drittel der Patienten binnen einer Woche ein, bei etwas mehr als 40% der Fälle binnen der ersten 12 Behandlungsmonate. Im Vergleich zu klassischen Neuroleptika verursacht Clozapin weniger extrapyramidale Reaktionen (z.B. akute Dystonie, Parkinson-ähnliche Nebenwirkungen, Akathisie) und zu einer geringeren Prolaktinerhöhung.

Clozapin ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenien und bei schizophrenen Patienten mit schweren, nicht behandelbaren neurologisch unerwünschten Reaktionen auf andere Neuroleptika (einschließlich atypische Neuroleptika) angezeigt. Es kann auch bei Psychosen im Verlauf eines M. Parkinson nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden.

Die Behandlung darf nur bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von > 3500/ml und einer Zahl von neutrophilen Granulozyten > 2000/ml begonnen werden. Die Initialdosis sollte 25 mg (verteilt auf 2 Dosen) pro Tag betragen, gefolgt von einer oder zwei Tabletten zu 25 mg am zweiten Tag. Bei guter Verträglichkeit kann in Schritten von 25-50 mg/d die Tagesdosis auf bis zu 300 mg innerhalb von 2-3 Wochen erhöht werden. Danach kann eine eventuell nötige Steigerung in 50-100 mg-Schritten erfolgen. Bei den meisten Patienten liegt die antipsychotisch wirksame Dosis im Bereich von 200-450 mg pro Tag, die auf mehrere Einzeldosen verteilt wird. Die Maximaldosis von 900 mg/d kann in vorsichtigen Schritten von nicht mehr als 100 mg/d angestrebt werden, ist aber ab einer Dosis von 450 mg/d mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko verbunden. Clozapin darf nur unter strikter medizinischer Überwachung angewendet werden.

Sehr häufige Nebenwirkung sind Schläfrigkeit, Sedierung und Schwindel, Obstipation, Tachykardie und übermäßiger Speichelfluss.

An häufigen Nebenwirkungen werden Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen, verschwommenes Sehen, Kopfschmerzen, Tremor, Rigor, Akathisie, extrapyramidale

Symptome, Kampfanfälle, myoklonische Zuckungen, Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, erhöhte Leberenzymwerte, Harninkontinenz und Harnverhalt genannt. Auch Leukopenie bzw. verminderte Leukozytenzahl und Agranulozytose sind häufige Nebenwirkungen.

Selten findet sich verminderte Glukosetoleranz (Diabetes mellitus), Konfusion, Delir, Thromboembolie, Dysphagie, Hepatitis, Ikterus, Pankreatitis, erhöhte Kreatininphosphokinase-Werte sowie Agranulozytose.

Sehr selten kommt es zu einer Ketoazidose, hyperosmolarem Koma, schwerer Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Kardiomyopathie, Herzstillstand, Atemdepression, fulminante Lebernekrose, Hautreaktionen, interstitielle Nephritis, Priapismus, Myokarditis (die auch tödlich verlaufen kann) und im Bereich von Blutbildveränderungen Thrombozytopenie (Fachinformation Clozapin 2003).

1.4. Leukopenie

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin) und Neuroleptika (Clozapin, Perazin) können zu Blutbildveränderungen führen.

Bei einer Leukopenie handelt es sich um eine Reduktion der Leukozytenzahl im Blut unter einen Wert von 4.000/ μ l. Üblicherweise kann eine Leukopenie durch eine Verminderung der Lymphozytenzahl (Lymphopenie) als auch einer Verminderung der Zahl neutrophiler Granulozyten bedingt sein (Neutropenie). Im klinischen Alltag ist eine der häufigsten Ursachen für eine Lymphopenie das Vorliegen einer HIV-Infektion. Isolierte Neutropenien hingegen sind selten der Ausdruck einer hämatologischen Systemerkrankung und sie müssen deshalb nicht durch eine Knochenmarkpunktion abgeklärt werden. Diese Neutropenien sind häufig durch Medikamente induziert worden. Neben den oben genannten Antidepressiva bzw. Neuroleptika können folgende Medikamente eine Leukopenie erzeugen: Albendazol, Azathioprin, Chloroquin, α -Interferon, Isoniazid, Leflunomid, Methotrexat, Mitotane und Mycophenolatmofetil. Allerdings führen auch Erkrankungen wie Lupus erythematoses disseminatus, Malaria, Parathyphus, Spleno-

megalie, Typhus abdominalis und Vireninfektionen zu Leukopenie (AKH-Consilium 2005).

1.5. Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die wegen einer depressiven Grunderkrankung eine Monotherapie mit den klassische Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin) allein oder in Kombination mit einem atypischen Neuroleptikum (Clozapin/Leponex^(R)) bzw. einem mittelstarkem Neuroleptikum (Perazin/Taxilan^(R)) erhalten hatten. Alle diese Medikamente können zu Blutbildveränderungen führen, darunter auch zu einer Leukopenie.

Alle eingeschlossenen Patienten wiesen vor dem Therapiebeginn normale Leukozytenzahlen auf. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- a) kommt es unter einer Mono- oder Kombinationstherapie mit den genannten Medikamenten häufiger zu einer Leukopenie?
- b) wie schnell kommt es zur Leukopenie und wie häufig tritt diese auf?
- c) gibt es einen Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis der verabreichten Medikation und der Stärke der Leukopenie bzw. der Leukozytenzahl?
- d) weisen Patienten mit Monotherapie Unterschiede auf im Vergleich zu Patienten, die ein klassisches Antidepressivum in Kombination mit einem Neuroleptikum erhalten hatten?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

In die Untersuchung wurden Daten von insgesamt 160 Patienten aufgenommen, die aus den Krankenunterlagen des Archivs der psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen in der Zeit vom 01.11.2000 bis zum 30.08.2001 vom Untersucher erhoben wurden.

Die Patienten waren wegen depressiver Erkrankungen in stationärer Behandlung. Die nach ICD-9 verschlüsselten Erkrankungen entsprachen primär den Ziffern 198.0 bis 316, wobei die meisten Patienten wegen 296.1 (n=59), 300.4 (n=18) und 295.3 und 205.7 (jeweils n=11) behandelt wurden.

Die Patienten waren in der Zeit von 17.08.1984 bis 20.03.1992 in der psychiatrische Klinik der Universität Tübingen wegen ihrer Grunderkrankung in stationärer Behandlung gewesen, die im Mittel 90 ± 67 Tage (Median 71 Tage) dauerte (Zeitspanne zwischen 13 - 409 Tagen). Bei den Patienten wurde dann eine Leukopenie angenommen, wenn es zu einer Reduktion der Leukozytenzahl im Blut unter $4.000/\mu\text{l}$ kam.

Ursprünglich wurden Akten von 160 Personen in die Studie aufgenommen. Es handelte sich um Personen, die in psychiatrischer, stationärer Behandlung waren und bei denen als antidepressive Hauptmedikation entweder klassische Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin) alleine oder in Kombination mit einem atypischen Neuroleptikum (Clozapin/Leponex^(R)) bzw. einem mittelstarkem Neuroleptikum (Perazin/Taxilan^(R)) gegeben worden waren.

Sieben Personen wurden aus der weiteren Auswertung jedoch ausgeschlossen, darunter zwei Fälle, bei denen mehr als zwei der oben beschriebenen Medikamente gleichzeitig appliziert worden waren, bzw. fünf Fälle, bei denen die für die Auswertung notwendige Datenlage nicht in ausreichender Qualität vorhanden gewesen war.

Weitere vier Patienten wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da sie bereits zu Beginn der antidepressiven Medikation mit Amitriptylin, Doxepin oder

Maprotilin eine Leukopenie mit Leukozytenwerten unter 4.000/ml (drei Patientinnen) aufwiesen oder keine entsprechenden Labordaten zu eruieren waren (eine Patientin).

Von den verbleibenden 149 Patienten wurden neben allgemeinen Informationen wie Alter und Geschlecht auch Daten über die eingenommene Medikation (Art des Arzneimittels, Anfangsdosis, Gesamtdosis, Dosis bis zum Auftreten der 1. Leukopenie, Leukozytenzahlen vor, während und nach der Leukopenie, Anzahl der erlittenen Leukopeniephasen) eruiert, so weit dies aus den Krankenunterlagen möglich war.

2.2. Statistische Methoden

Die eruierten Daten wurden zunächst in ein Excel-Datenblatt übertragen. Danach erfolgte die Übernahme in das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS/PC+) für Windows Version 9.0.

Die Normalverteilung der wenigen intervall- bzw. rationalskalierten Daten (z.B. Alter, Leukozytenzahl) wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft, musste aber signifikant abgelehnt werden. Deshalb kamen zur Signifikanzprüfung nichtparametrische Prüfverfahren (Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test, Chi²-Test, Fisher-Exact-Test, Korrelation nach Spearman) zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

An beschreibender Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Ausgangskollektivs

In der vorliegenden Studie wurden 149 Patienten, darunter 44 Männer (29,5%) und 105 Frauen (70,5%) untersucht, die sich auf folgende Medikationsgruppen verteilten (s. Tab.1). 42,2% der Patienten wurden nur mit Doxepin behandelt, weitere 18,8% nur mit Amitriptylin und 11,4% mit einer Kombination aus Doxepin + Perazin. Weitere 9,4% der Fälle wurden nur mit Maprotilin behandelt. Die anderen Medikamentenkombinationen waren deutlich seltener vertreten.

Medikation	männlich		weiblich		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
nur Amitriptylin	7	25,0	21	75,0	28	18,8
nur Doxepin	18	28,6	45	71,4	63	42,2
nur Maprotilin	6	42,9	8	57,1	14	9,4
Amitriptylin + Perazin	3	25,0	9	75,0	12	8,1
Amitriptylin + Clozapin	2	50,0	2	50,0	4	2,7
Doxepin + Perazin	3	17,6	14	82,4	17	11,4
Doxepin + Clozapin	4	9,1	2	33,3	6	4,0
Maprotilin + Perazin	-	-	4	100	4	2,7
Maprotilin + Clozapin	1	100	-	-	1	0,7
alle Gruppen	44	29,5	105	70,5		

Das mittlere Alter aller 149 Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme betrug 47,5 Jahre. Anteilsmäßig die größte Gruppe stellten die 51-60jährigen Patienten (22,8%) und die 41-50jährigen Patienten (20,8%). Patienten im Alter > 81 Jahren waren ebenso selten (2%) wie Patienten im Alter unterhalb des 20. Lebensjahres (4,7%) - siehe Abbildung 6.

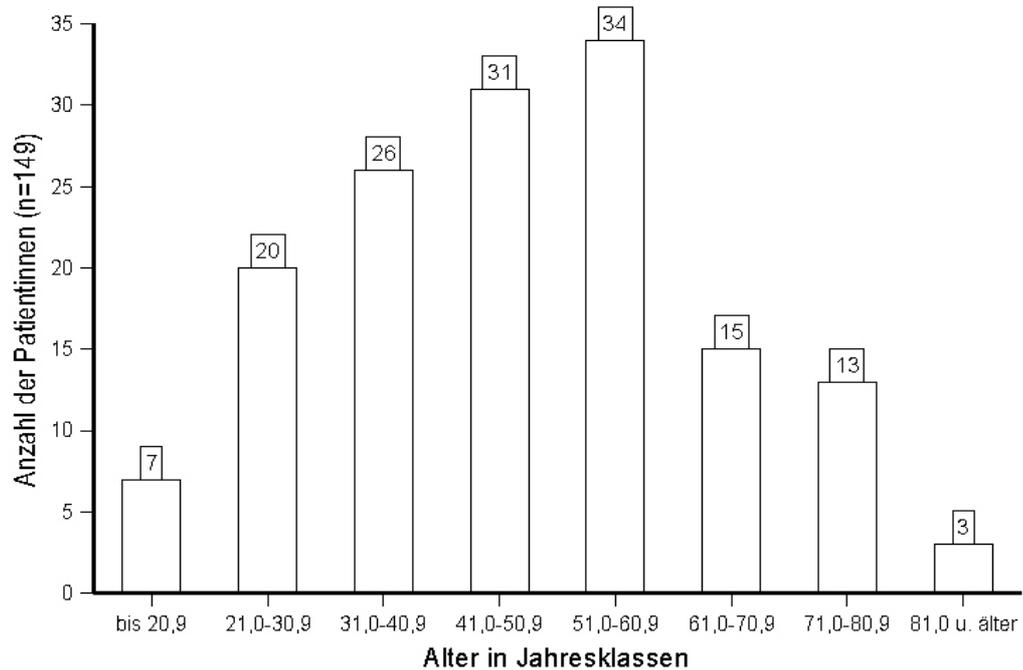


Abbildung 6: Altersverteilung im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik

Das Alter zum Aufnahmezeitpunkt in die Klinik unterschied sich zwischen den Medikationsgruppen signifikant (Kruskal-Wallis: $p < 0,0001$). Die Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Maprotilin+Clozapin erhielten, waren am jüngsten, während jene die eine Monotherapie mit Maprotilin bekamen, am ältesten waren (siehe Tabelle 2).

Medikation	n	MW \pm SD	Median	Min.-Max.
nur Amitriptylin	28	48,0 \pm 15,3	48,4	18,5 - 72,2
nur Doxepin	63	50,5 \pm 17,4	51,6	18,5 - 88,3
nur Maprotilin	14	56,2 \pm 14,4	54,0	26,2 - 77,5
Amitriptylin + Perazin	12	38,9 \pm 14,6	34,4	17,3 - 61,6
Amitriptylin + Clozapin	4	37,6 \pm 21,9	29,3	22,0 - 69,7
Doxepin + Perazin	17	42,8 \pm 13,0	42,7	20,2 - 74,0
Doxepin + Clozapin	6	40,1 \pm 11,8	44,1	24,7 - 50,7
Maprotilin + Perazin	4	36,1 \pm 12,9	36,4	19,8 - 51,6
Maprotilin + Clozapin	1	30,5	-	-
alle Gruppen	149	47,5 \pm 16,4	48,2	17,3 - 88,3

Alle Patienten entwickelten während der Therapiephase eine Leukopenie, wobei die meisten Patienten eine Leukopeniephase aufwiesen (81,2%). 14,1% hatten zwei Leukopenie-Episoden und lediglich 3,4% hatten drei bzw. 1,3% hatten vier solche Episoden (s. Tab. 3). Der Anteil von Patienten mit nur einer Leukopenie-Phase war unter der Kombinationstherapie Amitriptylin+Clozapin am höchsten (91,7%), gefolgt von der Monotherapie mit Amitriptylin (85,7%) und Doxepin (79,4%). Bei allen anderen Medikationen bzw. Kombinationen waren häufiger zwei oder mehr Leukopenie-Episoden aufgetreten.

Tab.3: Anzahl der Leukopeniephasen (Leukozytenzahl < 4000/ml) in den Medikationsgruppen und im Gesamtkollektiv								
Medikation	Anzahl der Leukopeniephasen							
	1 Leukopenie		2 Leukopenien		3 Leukopenien		4 Leukopenien	
	n	%	n	%	n	%	n	%
nur Amitriptylin	24	85,7	3	10,7	-	-	1	3,6
nur Doxepin	50	79,4	12	19,0	-	-	1	1,6
nur Maprotilin	14	100	-	-	-	-	-	-
Amitriptylin + Perazin	11	91,7	1	8,3	-	-	-	-
Amitriptylin + Clozapin	3	75,0	-	-	1	25,0	-	-
Doxepin + Perazin	12	70,6	3	17,6	2	11,8	-	-
Doxepin + Clozapin	4	66,6	1	16,7	1	16,7	-	-
Maprotilin + Perazin	2	50,0	1	25,0	1	25,0	-	-
Maprotilin + Clozapin	1	100	-	-	-	-	-	-
alle Patienten	121	81,2	21	14,1	5	3,4	2	1,3

Da es sich beim auszuwertenden Datenpool deshalb um ein sehr zersplittertes Kollektiv mit stark differierender Medikation handelte, wurden in der nachfolgenden Auswertung zunächst nur die Patienten eingeschlossen, die ein einziges klassisches Antidepressivum erhalten hatten (trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Doxepin; tetrazyklisches Antidepressivum: Maprotilin).

3.2. Auswertung der Patienten mit Monotherapie (Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin)

3.2.1. Vergleich der Gruppen zu Beginn der antidepressiven Therapie

Die Geschlechterverteilung in den drei Medikationsgruppen unterschied sich nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,4762$), auch wenn der Anteil männlicher Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unter Amitriptylintherapie (25%) und Doxepintherapie (28,6%) deutlich niedriger lag als bei mit Maprotilin behandelten Patienten (42,9%) (s. Abb.7).

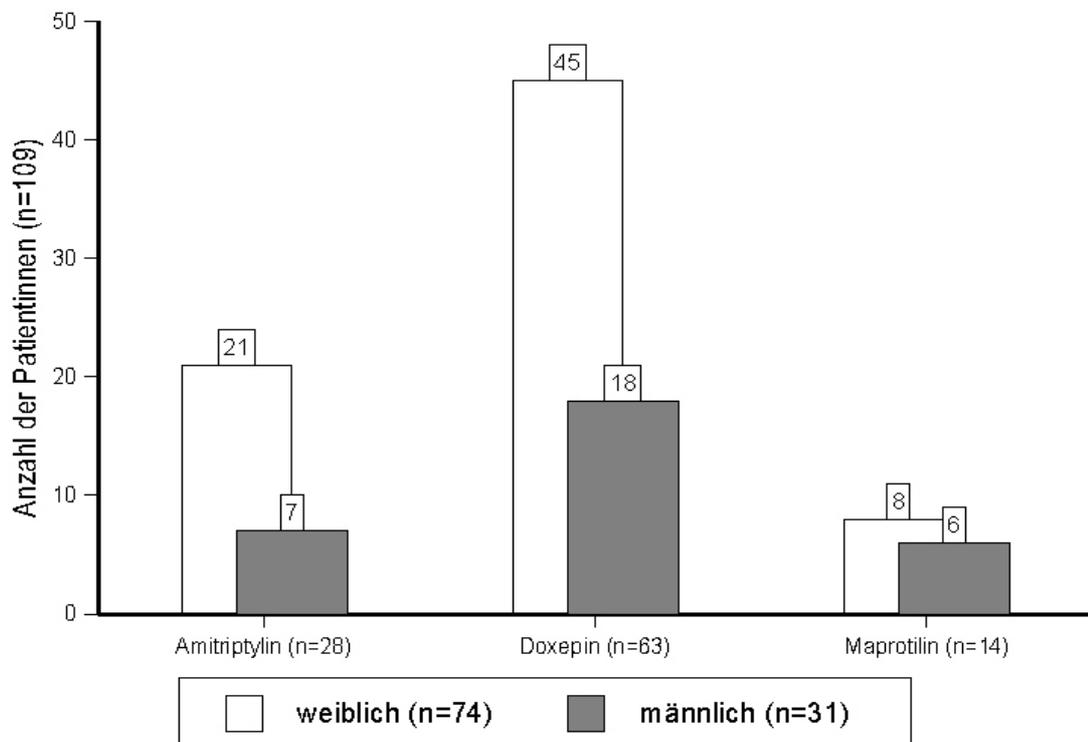


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in den Behandlungsgruppen mit Monotherapie (Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin)

Die Medikationsdauer innerhalb der Medikationsgruppen Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin unterschied sich weder im Gesamtkollektiv (Kruskal-Wallis: $p = 0,5284$) noch innerhalb der männlichen (Kruskal-Wallis: $p = 0,4031$) noch der weiblichen (Kruskal-Wallis: $p = 0,2595$) Untergruppe signifikant. Ein Unterschied der Medika-

tionsdauer zwischen den beiden Geschlechtergruppen lag ebensowenig für Amitriptylin (Mann-Whitney: $p = 0,1172$), Doxepin (Mann-Whitney: $p = 0,01614$) noch Maprotilin (Mann-Whitney: $p = 0,6052$) vor.

Somit hatte weder die Zugehörigkeit zu einer der drei Medikationsgruppen noch zum Geschlecht einen Einfluss auf die Medikationsdauer von Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin (vgl. auch Tabelle 4).

Tab.4: Medikationsdauer (Tage) von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitriptylin	102,1 \pm 103,9	45	40 - 312	52,0 \pm 44,1	42	9 - 213	64,5 \pm 65,8	43	9 - 312
Doxepin	47,9 \pm 33,8	44,5	6 - 161	56,8 \pm 30,5	50	20 - 172	54,2 \pm 31,4	50	6 - 172
Maprotilin	55,5 \pm 42,6	43	21 - 139	49,6 \pm 48,2	27,5	8 - 153	52,1 \pm 44,2	37	8 - 153
Gesamt	61,6 \pm 60,1	44	6 - 312	54,6 \pm 36,4	47,5	8 - 213	56,7 \pm 44,5	46	6 - 312

In der Medikationsgruppe, die Amitriptylin erhielt, unterschied sich die Anfangsdosis zwischen den Geschlechtergruppen nicht signifikant (Mann-Whitney: $p = 0,0752$). Dies galt ebenso für die Entlassungsdosis (Mann-Whitney: $p = 0,6267$) und die über den gesamten Behandlungszeitraum applizierte Amitriptylin-Gesamtdosis (Mann-Whitney: $p = 0,5775$).

Bei den Patienten, die Doxepin erhalten hatten, fand sich kein Geschlechterunterschied bei der Anfangsdosis (Mann-Whitney: $p = 0,9689$), der Entlassungsdosis (Mann-Whitney: $p = 0,6614$) oder der Gesamtdosis (Mann-Whitney: $p = 0,3984$).

Im Kollektiv, welches Maprotilin appliziert bekam, fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen hinsichtlich der Anfangsdosis (Mann-Whitney: $p = 0,1267$), der Entlassungsdosis (Mann-Whitney: $p = 0,9418$) oder der Gesamtdosis (Mann-Whitney: $p = 0,6985$). Vergleiche hierzu die Tabellen 5-7.

Tab.5: Anfängliche Dosis (mg/d) von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitriptylin	57 \pm 24	75	25 - 75	88 \pm 41	75	25 - 150	80 \pm 40	75	25 - 150
Doxepin	65 \pm 29	62,5	25 - 150	66 \pm 37	50	10 - 150	66 \pm 35	50	10 - 150
Maprotilin	83 \pm 34	75	50 - 150	68 \pm 68	37,5	25 - 200	75 \pm 54	62,5	25 - 200

Tab.6: Entlassungsdosis (mg/d) von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitriptylin	121 \pm 54	150	50 - 200	108 \pm 47	100	25 - 200	112 \pm 49	100	25 - 200
Doxepin	150 \pm 68	150	25 - 300	141 \pm 63	150	25 - 300	143 \pm 64	150	25 - 300
Maprotilin	129 \pm 43	125	75 - 200	121 \pm 67	150	25 - 225	125 \pm 55	125	25 - 225

Tab.7: Applizierte Gesamtdosis (mg) im Behandlungszeitraum von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amit.	10710 \pm 10637	5250	2825 - 27600	6823 \pm 6565	5650	975 - 30350	7795 \pm 7746	5625	975 - 30350
Dox.	7855 \pm 7726	6525	550 - 30800	7678 \pm 4798	7700	550 - 22310	7728 \pm 5720	6800	550 - 30800
Mapr.	6420 \pm 4330	5062	2075 - 13525	5940 \pm 4445	4225	375 - 13325	6146 \pm 4232	4250	375 - 13525

Die Leukozytenzahl zu Beginn der Medikation unterschied sich im Gesamtkollektiv (Kruskal-Wallis: $p = 0,4428$) sowie innerhalb der männlichen (Kruskal-Wallis: $p = 0,7952$) und weiblichen Patientengruppe (Kruskal-Wallis: $p = 0,4175$) nicht signifikant zwischen den drei Behandlungsgruppen.

Weder in der Therapiegruppe, die mit Amitriptylin behandelt wurde (Mann-Whitney: $p = 0,3121$) noch in jener, die Doxepin (Mann-Whitney: $p = 0,1195$) erhielt, fand sich ein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahlen vor Therapiebeginn zwischen Männern und Frauen. Allerdings war in der mit Maprotilin behandelten Gruppe festzustellen, dass Frauen signifikant (Mann-Whitney: $p = 0,0272$) höhere Leukozytenzahlen vor Therapiebeginn aufwiesen als Männer (s. Tab. 8).

Somit war ein Geschlechtseinfluss auf die Leukozytenzahlen vor Beginn der antidepressiven Therapie nur in der Therapiegruppe mit Maprotilin vorhanden, fehlte aber in der Gruppe mit Amitriptylin und Doxepin.

Tab.8: Leukozytenzahl zu Beginn der Medikation mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitrip.	4914 \pm 1085	4500	4000 - 7100	5142 \pm 901	4900	4000 - 7400	5085 \pm 935	4900	4000 - 7400
Doxepin	4583 \pm 600	4450	4000 - 6500	5060 \pm 1126	4800	4000 - 9400	4923 \pm 1022	4500	4000 - 9400
Maprotil.	4450 \pm 427	4300	4100 - 5200	5112 \pm 543	5150	4300 - 5800	4828 \pm 587	4800	4100 - 5800

3.2.2. Einfluss der Medikation auf die Leukopenie-Entwicklung

Im Gesamtkollektiv der mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin behandelten 105 Patienten kam es in allen Fällen zu mindestens einer Leukopeniephase. Bei den 31 männlichen Patienten trat in 25 Fällen (80,6%) eine einmalige, in 4 Fällen (12,9%) eine zweimalige und in zwei Fällen (6,5%) eine viermalige Leukopenie auf, während es bei den 74 weiblichen Patienten in 63 Fällen (85,1%) zu einer einmaligen und in 11 Fällen (14,9%) zu einer zweimaligen Entwicklung einer Leukopenie kam. Ein signifikanter Unterschied der Anzahl von Leukopeniephasen zwischen männlichen und weiblichen Patienten fand sich nicht (Mann-Whitney: $p = 0,4921$).

Die Anzahl von Leukopeniephasen war in den drei Medikationsgruppen unterschiedlich. Während unter Maprotilin in allen 14 Fällen nur eine einmalige Leukopeniephase zu verzeichnen war, fanden sich unter Amitriptylin und Doxepin in 14,3% bzw. 20,6% zwei- oder viermalige Phasen einer Leukopenie (siehe Abb. 8). Es konnte jedoch noch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Kruskal-Wallis: $p = 0,1675$).

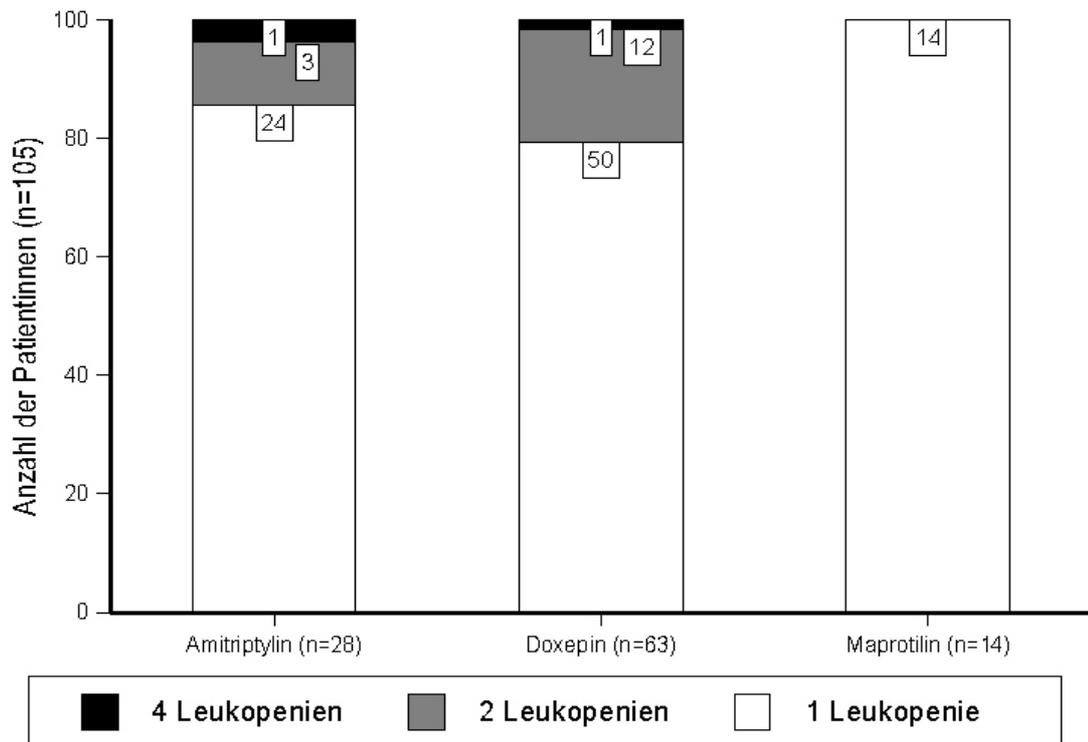


Abbildung 8: Häufigkeit von Leukopeniephasen in den drei Medikationsgruppen

Die Zeitspanne der ersten Leukopeniephase unterschied sich zwischen den drei Arzneimittelgruppen signifikant (Kruskal-Wallis: $p = 0,0191$). Am kürzesten war die Zeitdauer unter Amitriptylintherapie (10 Tage), während sie unter Maprotilin mit 20 Tagen am längsten ausfiel. Patienten unter Doxepinbehandlung nahmen mit 14 Tagen eine Mittelstellung ein (s. Tab. 9).

Dieser Unterschied beruhte aber nicht auf dem männlichen Patientenkollektiv, da hier kein signifikanter Unterschied der Zeitdauer der ersten Leukopeniephase zwischen den drei Arzneimitteln festgestellt werden konnte (Kruskal-Wallis: $p = 0,2940$). Vielmehr beruhte der Unterschied auf den weiblichen Patienten, da sich innerhalb dieser Patientengruppe unter Amitriptylin die niedrigste Leukopeniedauer und unter Maprotilin die längste Leukopeniedauer zeigte (Kruskal-Wallis: $p = 0,0122$).

Die Frage, ob sich ein signifikanter Unterschied der Zeitdauer zwischen den Geschlechtern innerhalb der mit Amitriptylin (Mann-Whitney: $p = 0,8308$), Doxepin (Mann-Whitney: $p = 0,0698$) und Maprotilin (Mann-Whitney: $p = 0,5186$) behandelten

Patienten musste verneint werden. Allerdings erreichte der Zeitunterschied zwischen Männern und Frauen unter Doxepintherapie fast statistische Signifikanz. Frauen unter Doxepin wiesen mit 15 Tagen eine deutlich längere Leukopeniedauer auf als Männer (11 Tage) - siehe Tab. 9.

Tab.9: Zeitdauer der 1. Leukopeniephase (Tage) in der Therapiegruppe Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitriptylin	12 \pm 13	11	1 - 38	10 \pm 9	8	2 - 42	10 \pm 10	8	1 - 42
Doxepin	11 \pm 10	7,5	1 - 34	15 \pm 11	15	1 - 51	14 \pm 10	14	1 - 51
Maprotilin	18 \pm 13	14,5	7 - 42	22 \pm 13	21	6 - 43	20 \pm 12	16,5	6 - 43

Im Gesamtkollektiv unterschied sich die Zeit, die zwischen Therapiebeginn und der ersten Leukopenie(-diagnose) verstrichen war, nicht signifikant zwischen den drei Arzneimittelgruppen (Kruskal-Wallis: $p = 0,051$). Tendenziell betrachtet entwickelte sich jedoch im Gesamtkollektiv eine erste Leukopenie am schnellsten unter Maprotilin- und am langsamsten unter Amitriptylintherapie (s. Tab. 10).

Innerhalb der männlichen Patienten jedoch lag ein solcher signifikanter Unterschied vor (Kruskal-Wallis: $p = 0,0115$), der zeigte, dass Männer unter Amitriptylintherapie mit durchschnittlich 37 Tagen am längsten bis zur 1. Leukopeniephase benötigten, während sie unter Doxepin mit 16 Tagen am schnellsten die 1. Leukopenie entwickelten. Männer unter Maprotilintherapie gelangten nach 21 Tagen in die 1. Leukopenie (s. Tab. 10).

Innerhalb der weiblichen Patientengruppe fand sich ein fast signifikanter Unterschied der verstrichenen Zeit bis zur Entwicklung der 1. Leukopenie zwischen den drei Arzneimittelgruppen (Kruskal-Wallis: $p = 0,0666$). Hier allerdings entwickelten Frauen unter Doxepingabe erst nach 26 Tagen eine 1. Leukopenie, während sie unter Maprotilin am schnellsten, nämlich nach 13 Tagen, eine solche Leukopenie erstmalig entwickelten. Patientinnen unter Amitriptylintherapie entwickelten nach 20 Tagen eine erste Leukopenie (s. Tab. 10).

Einen Unterschied der Zeitspanne bis zur Entwicklung der ersten Leukopenie zwischen den beiden Geschlechtern innerhalb der jeweiligen Arzneimittelgruppe fand sich bei Amitriptylin (Mann-Whitney: $p = 0,0053$), jedoch nicht unter Doxepin (Mann-

Whitney: $p = 0,0894$) und ebensowenig unter Maprotilin (Mann-Whitney: $p = 0,3998$). Frauen unter Amitriptylintherapie entwickelten eine erste Leukopenie innerhalb von 20 Tagen, während dies bei gleichbehandelten Männern 37 Tagen bedurfte. Unter Doxepin entwickelten wiederum Frauen die erste Leukopenie schneller, unter Maprotilin hingegen langsamer als die Männer (s. Tab. 10).

Tab.10: Verstrichene Zeit (Tage) zwischen dem Therapiebeginn mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin bis zum Eintritt der 1. Leukopenie/erste Leukopeniediagnose im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitriptylin	37 \pm 8	40	24 - 50	20 \pm 28	10	1 - 120	25 \pm 26	17,5	1 - 120
Doxepin	16 \pm 13	12,5	1 - 43	26 \pm 20	21	1 - 72	23 \pm 19	19	1 - 72
Maprotilin	21 \pm 16	18	4 - 41	13 \pm 15	7	4 - 48	16 \pm 15	8,5	4 - 48

Aufgrund der geringen Patientenzahlen, die eine zweite oder vierte Leukopeniephase entwickelten, musste auf eine entsprechende Auswertung bezüglich der Arzneimittel und der Geschlechtszugehörigkeit verzichtet werden.

Innerhalb der mit Amitriptylin behandelten Patientengruppe gab es zu keinem der vier Beobachtungszeitpunkte (A-D) einen signifikanten Unterschied der Leukozytenzahlen zwischen beiden Geschlechtergruppen (Mann-Whitney: jeweils $p > 0,05$). Es fand sich auch kein Geschlechtsunterschied bezüglich der minimalen Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase (Mann-Whitney: $p > 0,05$). Ein gleichartiges Resultat fand sich beim Geschlechtervergleich innerhalb der mit Doxepin behandelten Patientengruppe.

Unter Maprotilin war (wie bereits beschrieben) ein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahlen vor Therapiebeginn (Zeitpunkt A) zugunsten der Frauen festzustellen (Mann-Whitney: $p = 0,0272$). Allerdings war bei den weiteren Untersuchungszeitpunkten (B bis D) und hinsichtlich der minimalen Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern mehr festzustellen (Mann-Whitney: $p > 0,05$). Vergleiche hierzu auch Tabelle 11.

Es blieb die Frage zu klären, ob sich die Leukozytenzahlen innerhalb der jeweiligen Medikationsgruppe über die Beobachtungszeitpunkte A (vor Therapiebeginn), B (zu

Beginn der 1. Leukopeniephase), C (während der 1. Leukopeniephase) und D (bei Ende bzw. Erholung der 1. Leukopeniephase) sich signifikant veränderten.

Im Gesamtkollektiv sank unter Amitriptylintherapie die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt B signifikant ab, blieb auf diesem Niveau zu Zeitpunkt C und stieg dann wieder zum Zeitpunkt D an, wobei die Leukozytenzahl den Ausgangswert sogar leicht überstieg. Unter Doxepintherapie und unter Maprotilintherapie kam es zu analogen, ebenfalls statistisch signifikanten Veränderungen (jeweils Friedman: $p < 0,001$), jedoch erreichten in den genannten Gruppen die Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt D nicht mehr das Ausgangsniveau.

Bei den männlichen Patienten sank unter Amitriptylin die Leukozytenzahl von Therapiebeginn (A) bis zum Zeitpunkt C signifikant ab und stieg zum Zeitpunkt D wieder an (Friedman: $p = 0,0044$), jedoch wurde das Ausgangsniveau nicht erreicht. Bei weiblichen Patienten unter Amitriptylintherapie sank die Leukozytenzahl ebenfalls signifikant ab (Friedman: $p < 0,001$), um bis zum Zeitpunkt D wieder anzusteigen, aber auch hier wurde das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn nicht erreicht.

Bei den männlichen Patienten sank unter Doxepintherapie die Leukozytenzahl von Therapiebeginn (A) bis zum Zeitpunkt C signifikant ab und stieg zum Zeitpunkt D wieder an (Friedman: $p = 0,0044$), jedoch wurde das Ausgangsniveau nicht erreicht. Bei weiblichen Patienten unter Doxepintherapie sank die Leukozytenzahl ebenfalls signifikant ab (Friedman: $p < 0,001$), um bis zum Zeitpunkt D wieder anzusteigen, aber das Ausgangsniveau der Leukozytenzahlen vor Therapiebeginn wurde deutlich verfehlt. Bei den männlichen Patienten sank unter Maprotilintherapie die Leukozytenzahl von Therapiebeginn (A) bis zum Zeitpunkt C signifikant ab und stieg zum Zeitpunkt D wieder an (Friedman: $p = 0,0057$) und das Ausgangsniveau der Leukozytenzahl konnte sogar leicht überschritten werden. Bei weiblichen Patienten unter Maprotilintherapie sank die Leukozytenzahl ebenfalls signifikant ab (Friedman: $p = 0,0008$), um bis zum Zeitpunkt D wieder anzusteigen, aber das Ausgangsniveau der Leukozytenzahlen vor Therapiebeginn wurde deutlich unterschritten (s. Tab. 11).

Die minimale Leukozytenzahl, die während der Leukopeniephase gemessen wurde, unterschied sich zwischen männlichen und weiblichen Patienten weder unter Amitriptylinbehandlung (Mann-Whitney: $p = 0,8515$), noch Doxepintherapie (Mann-Whitney: $p = 0,3337$) oder Maprotilingabe (Mann-Whitney: $p = 0,9471$) - vgl. Tabelle 11.

Es musste desweiteren geklärt werden, ob sich die Leukozytenzahlen zu den vier Zeitpunkten A-D zwischen den drei Arzneimittelgruppen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Geschlechtergruppen signifikant voneinander unterschieden.

Weder im männlichen oder weiblichen Unterkollektiv noch im Gesamtkollektiv unterschieden sich die Leukozytenzahlen zu Therapiebeginn (A), zu Beginn der 1. Leukopeniephase (B), während der 1. Leukopeniephase (C), bei Ende/Erholung der 1. Leukopeniephase (D) signifikant zwischen den mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin behandelten Patientengruppen (jeweils Kruskal-Wallis: $p > 0,05$) - siehe Tabelle 11.

Auch wurde untersucht, ob sich die minimale Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase zwischen den drei Arzneimittelgruppen signifikant unterschied. Auch hier ergab sich weder im männlichen noch dem weiblichen Unterkollektiv noch im Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied der minimalen Leukozytenzahl zwischen den drei Arzneimittelgruppen (jeweils Kruskal-Wallis: $p > 0,05$) - siehe Tabelle 11.

Tab.11: Veränderung der Leukozytenzahlen zu Therapiebeginn (A), zu Beginn der 1. Leukopeniephase (B), während der 1. Leukopeniephase (C), bei Ende/Erholung der 1. Leukopeniephase (D) sowie minimale Leukozytenzahl (E) während der 1. Leukopeniephase in Abhängigkeit vom antidepressiven Medikament (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin) und dem Geschlecht									
Amitriptylin									
Zeitpunkt	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma
A	4914 ± 1085	4500	4000 - 7100	5142 ± 901	4900	4000 - 7400	5085 ± 935	4900	4000 - 7400
B	3614 ± 338	3700	2900 - 3900	3600 ± 260	3600	3100 - 3900	3603 ± 275	3700	2900 - 3900
C	3614 ± 254	3700	3200 - 3900	3409 ± 783	3700	300 - 3900	3460 ± 690	3700	300 - 3900
D	4414 ± 1453	3900	3500 - 7600	4445 ± 1168	4260	400 - 6500	4437 ± 1217	4200	400 - 7600
E	3557 ± 355	3700	2900 - 3900	3533 ± 339	3600	2600 - 3900	3539 ± 337	3600	2600 - 3900
Doxepin									
	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma
A	4583 ± 600	4450	4000 - 6500	5060 ± 1126	4800	4000 - 9400	4923 ± 1022	4500	4000 - 9400
B	3550 ± 314	3650	3000 - 3900	3646 ± 274	3700	2400 - 3900	3619 ± 287	3700	2400 - 3900
C	3549 ± 306	3700	3000 - 3900	3582 ± 547	3700	300 - 3900	3572 ± 488	3700	300 - 3900
D	4443 ± 364	4500	3700 - 5100	4413 ± 987	4200	2700 - 8000	4421 ± 859	4200	2700 - 8000
E	3494 ± 350	3650	2700 - 3900	3593 ± 314	3700	2400 - 3900	3564 ± 325	3700	2400 - 3900
Maprotilin									
	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma
A	4450 ± 427	4300	4100 - 5200	5112 ± 543	5150	4300 - 5800	4828 ± 587	4800	4100 - 5800
B	3633 ± 332	3700	3000 - 3900	3675 ± 310	3800	3100 - 3900	3657 ± 308	3700	3000 - 3900
C	3633 ± 332	3700	3000 - 3900	3587 ± 372	3750	3000 - 3900	3607 ± 342	3700	3000 - 3900
D	4700 ± 1444	4200	3700 - 7600	4262 ± 597	4100	3400 - 5100	4450 ± 1022	4200	3400 - 7600
E	3633 ± 332	3700	3000 - 3900	3575 ± 380	3750	3000 - 3900	3600 ± 348	3700	3000 - 3900

Es wurde der Frage nachgegangen, ob die Dauer der 1. Leukopeniephase sich zwischen den Arzneimitteln Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin sowie den Geschlechtergruppen unterschied.

Innerhalb des männlichen (Kruskal-Wallis: $p = 0,2940$) Kollektivs gab es keinen signifikanten Unterschied der Dauer der 1. Leukopeniephase zwischen den drei Arzneimitteln. Allerdings war ein solcher Unterschied bei Frauen signifikant (Kruskal-Wallis: $p = 0,0122$), was auch den signifikanten Unterschied im Gesamtkollektiv (Kruskal-Wallis: $p = 0,0191$) bewirken dürfte (s. Tab. 12). Die 1. Leukopeniephase war bei Frauen (bzw. im Gesamtkollektiv) unter Amitriptylin am kürzesten und unter Maprotilin am längsten, wobei die Zeitspanne unter Maprotilin mehr als doppelt so lange war wie unter Amitriptylin (s. Tab. 12).

Die Frage, ob sich innerhalb der mit Amitriptylin (Mann-Whitney: $p = 0,8308$), der mit Doxepin (Mann-Whitney: $p = 0,0698$) oder der mit Maprotilin (Mann-Whitney: $p = 0,5186$) behandelten Gruppen Unterschiede der Dauer der 1. Leukopeniephase zwischen beiden Geschlechtern ergaben, konnte verneint werden. Allerdings erreichte der Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Doxepin-Gruppe fast statistische

Signifikanz. Die 1. Leukopeniephase bei Frauen unter Doxepinbehandlung dauerte etwa 4 Tage länger als bei Männern.

Tab.12: Dauer der 1. Leukopeniephase (Tage) unter Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen									
Medikament	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
Amitriptylin	12 \pm 13	11	1 - 38	10 \pm 9	8	2 - 42	11 \pm 10	8	1 - 42
Doxepin	11 \pm 10	7,5	1 - 34	15 \pm 11	15	1 - 51	14 \pm 10	14	1 - 51
Maprotilin	18 \pm 13	14,5	7 - 42	22 \pm 13	21	6 - 43	20 \pm 12	16,5	6 - 43

Die Beurteilung, ob es unter der Medikation wieder zu einer Erholung der Leukozytenzahlen kam oder nicht, erfolgte durch den Autor der Studie anhand des Laborverlaufs, der in der Patientenakte dokumentiert war.

Zunächst wurde untersucht, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit einer Erholung von der ersten Leukopenie zwischen Männern und Frauen gab. In der Amitriptylin-Gruppe erholten sich Frauen signifikant (Fisher-Exact: $p = 0,0207$) häufiger von der ersten Leukopenie als Männer. Unter Doxepin-Therapie erholten sich wiederum Männer deutlich häufiger im Vergleich zu den Frauen, aber der Unterschied war noch nicht signifikant (Fisher-Exact: $p = 0,0671$). Unter Maprotilin-Gabe fand sich kein Unterschied der Erholung von der Leukopenie zwischen Männern und Frauen (Fisher-Exact: $p = 0,2377$)

Die Frage, ob die Häufigkeit der Erholung der Leukozytenzahlen sich zwischen den drei Arzneimitteln Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin unterschied, konnte negativ beantwortet werden. Es fand sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied (Chi^2 : $p = 0,6011$) möglich. Aufgrund der starken Zersplitterung der Fälle bzw. zu geringer Fallzahlen konnte eine entsprechende Signifikanzprüfung für Männer und für Frauen aber nicht durchgeführt werden (vgl. auch Tab. 13).

Tab.13: Kam es zu einer Erholung der Leukozytenzahlen während der Beobachtungsdauer? Vergleich der drei Arzneimittelgruppen (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin) im Gesamtkollektiv und in beiden Geschlechtergruppen												
Medikament	Männer				Frauen				Gesamt			
	ja		nein		ja		nein		ja		nein	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amitriptylin	3	42,9	4	57,1	19	90,5	2	9,5	22	78,6	6	21,4
Doxepin	11	91,7	1	8,3	19	63,3	11	36,7	30	71,4	12	28,6
Maprotilin	5	83,3	1	16,7	4	50	4	50	9	64,3	5	35,7

Es galt zu untersuchen, ob die verordnete Dosierung von Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin sich zu Beginn der 1. Leukopenie (A), während der 1. Leukopenie (B) oder am Ende der 1. Leukopenie (C) veränderte.

Im Gesamtkollektiv veränderte sich die verordnete Amitriptylindosis über die drei Zeitpunkte nicht signifikant (Friedman: $p = 0,7059$). Keine Veränderung fand sich bei dieser Medikation bei den applizierten Dosen der Männer (Friedman: $p = 0,8984$) und der Frauen (Friedman: $p = 0,7788$).

Die verordnete Doxepindosis im Gesamtkollektiv veränderte sich über die drei Zeitpunkte nicht signifikant (Friedman: $p = 0,3824$). Keine Veränderung fand sich bei dieser Medikation bei den applizierten Dosen der Männer (Friedman: $p = 0,8052$) und der Frauen (Friedman: $p = 0,4724$).

Die verordnete Maprotilinmenge im Gesamtkollektiv veränderte sich über die drei Zeitpunkte nicht signifikant (Friedman: $p = 0,8411$). Keine Veränderung fand sich bei dieser Medikation bei den applizierten Dosen der Männer (Friedman: $p = 0,8825$) und der Frauen (Friedman: $p = 0,8984$).

Die entsprechenden Ergebnisse sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

Tab.14: Verordnete Dosierung (mg/d) von Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin zum Zeitpunkt des Beginns der 1. Leukopenie (A), während der 1. Leukopenie (B) und bei Ende/Erholung der 1. Leukopenie (C) in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten									
Amitriptylin									
Zeitpunkt	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma
A	121 ± 55	150	50 - 200	115 ± 41	125	25 - 200	117 ± 44	125	25 - 200
B	125 ± 56	150	50 - 200	127 ± 44	125	50 - 225	126 ± 47	125	50 - 225
C	125 ± 52	150	50 - 200	122 ± 47	125	25 - 225	123 ± 46	125	25 - 225
Doxepin									
	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma
A	132 ± 39	150	75 - 200	137 ± 66	150	25 - 300	136 ± 59	150	25 - 300
B	142 ± 58	150	75 - 300	145 ± 64	150	25 - 300	144 ± 62	150	25 - 300
C	145 ± 51	150	75 - 250	145 ± 57	150	25 - 300	145 ± 55	150	25 - 300
Maprotilin									
	Männer			Frauen			Gesamt		
	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma	MW ± SD	Med	Mi-Ma
A	112 ± 52	87,5	75 - 200	122 ± 58	150	25 - 200	118 ± 53	125	25 - 200
B	129 ± 43	125	75 - 200	128 ± 60	150	25 - 225	128 ± 52	137,5	25 - 225
C	129 ± 44	125	75 - 200	118 ± 64	100	25 - 225	123 ± 53	125	25 - 225

Ein Medikationswechsel von Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin aufgrund der Entwicklung einer ersten Leukopenie fand im 105köpfigen Gesamtkollektiv in 8 Fällen (7,6%) statt. Unter Amitriptylin wurde in einem Fall (3,6%), unter Doxepin in 6 Fällen (9,5%) und unter Maprotilin in einem Fall (7,1%) das Arzneimittel wegen der Leukopenieentwicklung gewechselt (siehe Abbildung 9).

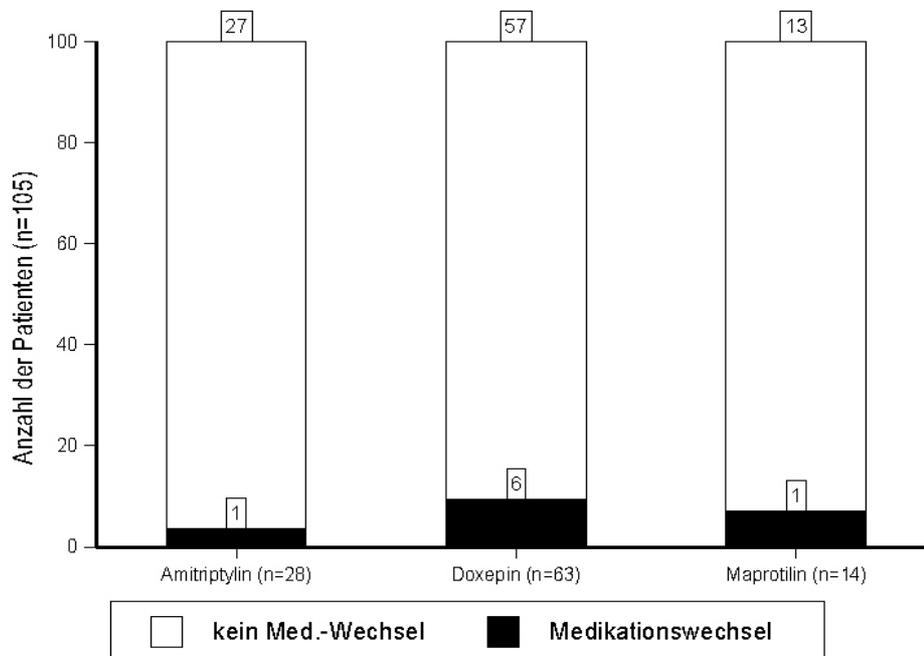


Abbildung 9: Medikationswechsel aufgrund der Entwicklung der 1. Leukopenie in den drei Arzneimittelgruppen

Zur Klärung eines eventuellen Zusammenhanges zwischen der bis zur 1. Leukopenie applizierten Arzneimittelmenge mit der Dauer der 1. Leukopenie, der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der 1. Leukopeniediagnose, der minimalsten Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase und der Leukozytenzahl bei Ende bzw. bei Erholung der 1. Leukopenie wurde aufgrund der geringen Gesamtfallzahl nur eine Auswertung des Gesamtkollektivs vorgenommen.

Unter Amitriptylin fand sich bei keiner der Kombinationen eine signifikante Korrelation. Analoge Resultate ergaben die Korrelationen in der Gruppe von Patienten, die mit Doxepin oder Maprotilin behandelt worden waren (s. Tab. 15). Deshalb kann aufgrund der applizierten Amitriptylinmenge bis zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Leukopenie nicht auf deren Dauer oder Leukozytenverlauf geschlossen werden.

Tab.15: Korrelation (nach Spearman) zwischen der bis zur 1. Leukopenie applizierten Arzneimittelmenge (mg) mit der Dauer der 1. Leukopenie (Tage), der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der 1. Leukopeniediagnose (1000/ml), der minimalsten Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase (1000/ml) und der Leukozytenzahl bei Ende bzw. bei Erholung der 1. Leukopenie (1000/ml) im Gesamtkollektiv; geordnet nach Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin		
Parameter	Korrelation mit der bis zur 1. Leukopenie applizierten Arzneimittelmenge (mg)	
Amitriptylin		
Dauer der 1. Leukopenie	r = -0,042	p = 0,832
Leukozytenzahl bei 1. Leukopeniediagnose	r = 0,180	p = 0,359
minimalste Leukozytenzahl während 1. Leukopenie	r = 0,173	p = 0,378
Leukozytenzahl bei Ende/Erholung der 1. Leukopenie	r = 0,005	p = 0,980
Doxepin		
Dauer der 1. Leukopenie	r = -0,099	p = 0,440
Leukozytenzahl bei 1. Leukopeniediagnose	r = 0,090	p = 0,483
minimalste Leukozytenzahl während 1. Leukopenie	r = 0,042	p = 0,747
Leukozytenzahl bei Ende/Erholung der 1. Leukopenie	r = -,189	p = 0,141
Maprotilin		
Dauer der 1. Leukopenie	r = 0,240	p = 0,409
Leukozytenzahl bei 1. Leukopeniediagnose	r = 0,252	p = 0,384
minimalste Leukozytenzahl während 1. Leukopenie	r = 0,285	p = 0,324
Leukozytenzahl bei Ende/Erholung der 1. Leukopenie	r = -0,053	p = 0,857

Im Gesamtkollektiv wurde ebenfalls untersucht, ob die bis zum Eintritt der 1. Leukopeniephase applizierte Arzneimitteldosis in Zusammenhang mit der Gesamtzahl von Leukopenien stand.

Weder in der Amitriptylingruppe (Spearman: $r = 0,193$; $p = 0,326$), noch in der Doxepingruppe (Spearman: $r = 0,259$; $p = 0,400$), oder der Maprotilingruppe (Spearman: $r = -0,459$; $p = 0,255$) ergab sich ein entsprechender Zusammenhang. Daraus kann abgeleitet werden, dass die bis zur 1. Leukopeniephase applizierte Arzneimitteldosis keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Leukopenien hat.

3.3. Auswertung der Patienten mit Kombinationstherapie im Vergleich zu Patienten mit Monotherapie

3.3.1. Ausgangsbedingungen zwischen den fünf Untersuchungsgruppen

In der vorliegenden Studie wurden neben drei Patientengruppen, die eine Monotherapie wegen einer depressiven Symptomatik mit Amitriptylin (n=28), Doxepin (n=63) bzw. Maprotilin (n=14) erhielten, auch zwei weitere Patientengruppen eingeschlossen, die eine Kombinationstherapie aus Amitriptylin/Perazin (n=12) bzw. aus Doxepin/Perazin (n=17) erhalten hatten. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den beiden letztgenannten Gruppen wurde auf eine geschlechtsspezifische Auswertung (siehe Kapitel 3.2.) verzichtet und nur auf die Auswertung jener Fragen abgestellt, für deren Beantwortung eine für eine Signifikanzprüfung ausreichende Fallzahl vorhanden war.

Medikation	männlich		weiblich		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
nur Amitriptylin	7	25,0	21	75,0	28	20,9
nur Doxepin	18	28,6	45	71,4	63	47,0
nur Maprotilin	6	42,9	8	57,1	14	10,4
Amitriptylin + Perazin	3	25,0	9	75,0	12	9,0
Doxepin + Perazin	3	17,6	14	82,4	17	12,7
alle 5 Gruppen	37	27,6	97	72,4		

Zwischen den fünf Medikationsgruppen fand sich ein signifikanter Altersunterschied (Kruskal-Wallis: $p = 0,0386$). Die Patienten unter Amitriptylin+Perazin-Therapie waren mit 38,9 Jahren deutlich jünger als die ausschließlich mit Maprotilin behandelten Patienten (50,5 Jahre).

Medikation	n	MW \pm SD	Median	Min.-Max.
nur Amitriptylin	28	48,0 \pm 15,3	48,4	18,5 - 72,2
nur Doxepin	63	50,5 \pm 17,4	51,6	18,5 - 88,3
nur Maprotilin	14	56,2 \pm 14,4	54,0	26,2 - 77,5
Amitriptylin + Perazin	12	38,9 \pm 14,6	34,4	17,3 - 61,6
Doxepin + Perazin	17	42,8 \pm 13,0	42,7	20,2 - 74,0
alle 5 Gruppen	134	48,6 \pm 16,4	49,1	17,3 - 88,3

Die Verweildauer der Patienten in stationärer Behandlung war zwischen den Medikationsgruppen signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis: $p = 0,0175$). Patienten, die eine Kombination aus Amitriptylin+Perazin oder Doxepin+Perazin erhielten, wurden erheblich länger behandelt als Patienten mit ausschließlicher Monotherapie. Patienten mit Doxepin-Monotherapie wurden am kürzesten stationär behandelt (siehe Tabelle 18).

Medikation	n	MW \pm SD	Median	Min.-Max.
nur Amitriptylin	28	85,2 \pm 73,2	60	13 - 380
nur Doxepin	63	75,2 \pm 46,5	65	16 - 225
nur Maprotilin	14	98,2 \pm 79,6	78	29 - 345
Amitriptylin + Perazin	12	121,8 \pm 48,0	113,5	74 - 225
Doxepin + Perazin	17	120,0 \pm 112,6	71	22 - 409
alle 5 Gruppen	134	89,5 \pm 68,9	69,5	13 - 409

Die Medikationsdauer des verabfolgten Amitriptylins, Doxepins oder Maprotilins war zwischen den Patienten mit Monotherapie und mit Kombinationstherapie (zusätzliche Gabe von Perazin) nicht signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis: $p = 0,1379$). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen, die eine zusätzliche Perazintherapie erhalten hatten, unterschied sich die Medikationsdauer für Perazin ebenfalls nicht signifikant (Mann-Whitney: $p = 0,1495$) - siehe Tabelle 19.

Medikation	Erstmedikation (Amitr., Doxep., Mapr.)			Zweitmedikation (Perazin)		
	MW \pm SD	Med	Min-Max	MW \pm SD	Med	Min-Max
nur Amitriptylin	64,5 \pm 65,8	43	9 - 312			
nur Doxepin	54,2 \pm 31,4	50	6 - 172			
nur Maprotilin	52,1 \pm 44,2	37	8 - 153			
Amitriptylin + Perazin	79,9 \pm 38,9	78	32 - 162	75,4 \pm 35,1	75,5	34 - 137
Doxepin + Perazin	59,7 \pm 38,7	51	15 - 149	62,5 \pm 43,4	52	19 - 180

Die anfängliche Dosis der Medikamente Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin unterschieden sich nicht zwischen den Patienten mit Monotherapie oder zusätzlicher Kombinationstherapie (mit Perazin) (Kruskal-Wallis: $p = 0,3178$). Zwischen den beiden Patientengruppen mit zusätzlicher Perazinapplikation unterschied sich jedoch die Perazindosis signifikant (Mann-Whitney: $p = 0,0289$). Die Patienten mit einer Kombination aus Amitriptylin+Perazin erhielten eine höhere Perazindosis als Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Doxepin und Perazin (siehe Tabelle 20).

Medikation	Anfangsdosis der Erstmedikation (Amitr., Doxep., Mapr.)			Anfangsdosis der Zweitmedikation (Perazin)		
	MW \pm SD	Med	Min-Max	MW \pm SD	Med	Min-Max
nur Amitriptylin	64,5 \pm 65,8	43	9 - 312			
nur Doxepin	54,2 \pm 31,4	50	6 - 172			
nur Maprotilin	52,1 \pm 44,2	37	8 - 153			
Amitriptylin + Perazin	79,9 \pm 38,9	78	32 - 162	75,4 \pm 35,1	75,5	34 - 137
Doxepin + Perazin	59,7 \pm 38,7	51	15 - 149	62,5 \pm 43,4	52	19 - 180

Die Entlassungsdosis der Medikamente Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin unterschieden sich nicht zwischen den Patienten mit Monotherapie oder zusätzlicher Kombinationstherapie (mit Perazin) (Kruskal-Wallis: $p = 0,1694$). Ebenso wenig gab es zwischen den beiden Patientengruppen mit zusätzlicher Perazinapplikation einen signifikanten Unterschied der Perazindosis zum Entlassungszeitpunkt (Mann-Whitney: $p = 0,3519$) - siehe Tabelle 21.

Medikation	Entlassungsdosis der Erstmedikation (Amitr., Doxep., Mapr.)			Entlassungsdosis der Zweitmedikation (Perazin)		
	MW \pm SD	Med	Min-Max	MW \pm SD	Med	Min-Max
nur Amitriptylin	112 \pm 49	100	25 - 200			
nur Doxepin	143 \pm 64	150	25 - 300			
nur Maprotilin	125 \pm 55	125	25 - 225			
Amitriptylin + Perazin	132 \pm 29	150	100 - 175	207 \pm 146	137	50 - 500
Doxepin + Perazin	155 \pm 71	150	50 - 300	256 \pm 143	250	100 - 650

Die im gesamten Behandlungszeitraum applizierte Gesamtdosis von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin unterschieden sich nicht signifikant (Kruskal-Wallis: $p = 0,3850$) zwischen den Patienten mit Monotherapie oder zusätzlicher Kombinationstherapie (mit Perazin). Auch die insgesamt verabfolgte, zusätzliche Perazindosis unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen mit Kombinationstherapie (Mann-Whitney: $p = 0,1439$) - siehe Tabelle 22.

Tab.22: Applizierte Gesamtdosis von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin bei Patienten mit Mono- oder Kombinationstherapie (zusätzlich Perazin) sowie anfängliche zusätzliche Perazindosis (nur bei Patienten mit Kombinationstherapie)						
Medikation	Gesamtdosis der Erstmedikation (Amitr., Doxep., Mapr.)			Gesamtdosis der Zweitmedikation (Perazin)		
	MW \pm SD	Med	Min-Max	MW \pm SD	Med	Min-Max
Amitriptylin	7795 \pm 7746	5625	975 - 30350			
Doxepin	7728 \pm 5720	6800	550 - 30800			
Maprotilin	6146 \pm 4232	4250	375 - 13525			
Amitr. + Perazin	9291 \pm 5073	8362	3000 - 20350	17800 \pm 11041	14050	5400 - 42700
Dox. + Perazin	7955 \pm 4537	6300	2250 - 17100	13094 \pm 9753	9275	3150 - 41950

3.3.2. Einfluss einer Mono- oder Kombinationstherapie auf die Leukopenie-Entwicklung

Unter alleiniger Maprotilintherapie kam es am seltensten zu einer Leukopenie bzw. es trat bei den 14 derartig behandelten Patienten nur eine, aber keine weitere Leukopeniephase auf. Am häufigsten kam es zu einer zweiten oder weiteren Leukopeniephase unter einer Kombinationstherapie aus Doxepin+Perazin (29,4%). Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Amitriptylin+Perazin wiesen in 8,3% eine zweite bzw. weitere Leukopeniephase auf. Eine Kombinationstherapie aus Amitriptylin+Perazin führte etwa ebenso häufig zu einer zusätzlichen (zweiten) Leukopeniephase wie Amitriptylin (14,3%) alleine. Unter Doxepin+ Perazin war eine weitere (mehrfache) Leukopenie (29,4%) häufiger als bei alleiniger Gabe von Doxepin (20,6%).

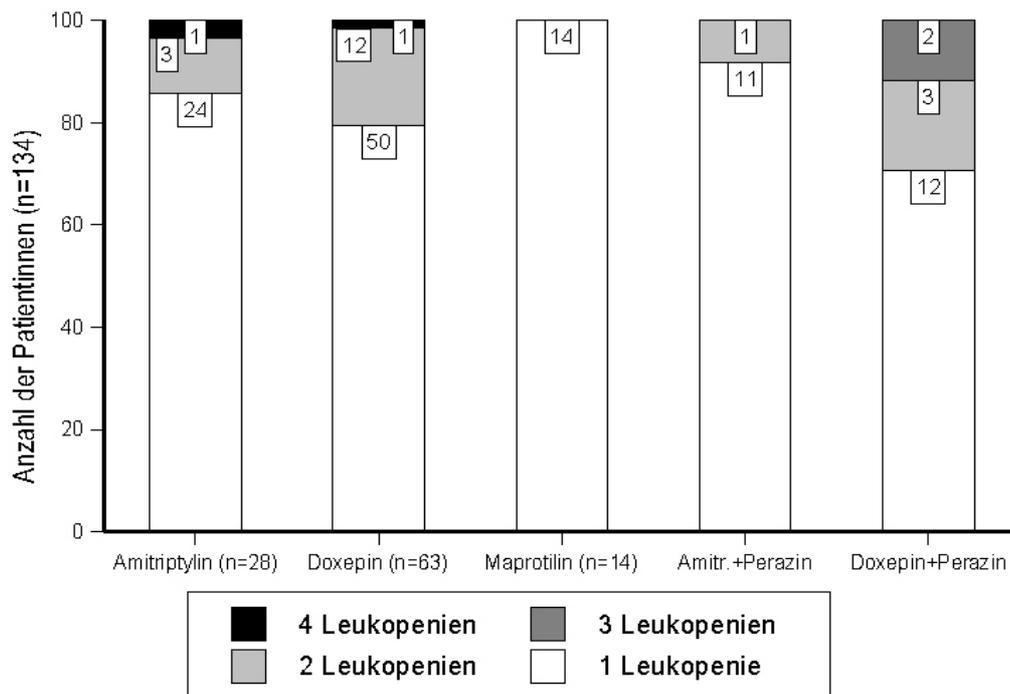


Abbildung 10: Prozentuale Häufigkeit und Anzahl von Leukopenien in den fünf Medikationsgruppen

Die Therapiedauer von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin bis zum Eintritt der ersten Leukopeniephase war zwischen den fünf Untersuchungsgruppen (drei mit Mono- und zwei mit Kombinationstherapie) nicht signifikant verschieden (Kruskal-Wallis: $p = 0,0907$), auch wenn sie tendenziell unter der Kombinationstherapie von Amitriptylin+Perazin mit 39 Tagen am längsten war, während sie bei alleiniger Amitriptylin-Therapie nur 25 Tage betrug (siehe Tabelle 23).

Vergleicht man die Dauer der Begleitmedikation mit Perazin bis zum Eintritt der ersten Leukopeniephase zwischen den beiden Kombinationsregimen, so fand sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney: $p = 0,3638$).

Tab.23: Therapiedauer (Tage) von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin bei Patienten mit Mono- oder Kombinationstherapie (zusätzlich mit Perazin) bis zum Eintritt der 1. Leukopeniephase						
Medikation	Therapiedauer der Erstmedikation bis 1. Leukopeniephase (Amitr., Doxep., Mapr.)			Therapiedauer der Zweitmedikation bis 1. Leukopeniephase (Perazin)		
	MW \pm SD	Med	Min-Max	MW \pm SD	Med	Min-Max
Amitriptylin	25 \pm 26	17,5	1 - 120			
Doxepin	23 \pm 19	19	1 - 72			
Maprotilin	16 \pm 15	8,5	4 - 48			
Amitr. + Perazin	39 \pm 23	29	10 - 84	30 \pm 24	22,5	2 - 83
Dox. + Perazin	25 \pm 26	13	4 - 105	25 \pm 24	15	1 - 87

Die Zeitdauer der ersten Leukopeniephase war zwischen den Medikationsregimen signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis: $p = 0,0462$). Patienten mit alleiniger Amitriptylinmedikation hatten die kürzeste und jene mit einer Kombinationstherapie aus Amitriptylin+Perazin die zweitkürzeste Leukopeniedauer. Am längsten dauerte die Leukopenie unter alleiniger Maprotilingabe, während die Patienten mit alleiniger Doxepin- als auch kombinierter Doxepin-Perazin-Medikation gleich lange Zeitspannen einer ersten Leukopeniephase aufwiesen (siehe Tabelle 24).

Tab.24: Zeitdauer (Tage) der ersten Leukopeniephase unter Monotherapie mit Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin bzw. unter zusätzlicher Kombinationstherapie mit Perazin			
Medikation	MW \pm SD	Median	Min.-Max.
Amitriptylin	10 \pm 10	8	1 - 42
Doxepin	14 \pm 10	14	1 - 51
Maprotilin	20 \pm 12	16,5	6 - 43
Amitriptylin + Perazin	15 \pm 8	14	2 - 36
Doxepin + Perazin	14 \pm 18	9	1 - 77

Zu Therapiebeginn und zu Beginn der 1. Leukopeniephase gab es zwischen keiner der fünf Medikationsgruppen einen signifikanten Unterschied der Leukozytenzahlen (Kruskal-Wallis: $p = 0,5207$ bzw. $p = 0,7289$). Auch während der 1. Leukopenie und zum Zeitpunkt des Endes der 1. Leukopeniephase unterschieden sich die Leukozytenzahlen zwischen den fünf Medikationsgruppen nicht signifikant (Kruskal-Wallis: $p = 0,4886$ bzw. $p = 0,2732$). Die minimalste Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase war ebenfalls zwischen den fünf Medikationsgruppen nicht signifikant verschieden (Kruskal-Wallis: $p = 0,6266$) - siehe Tabelle 25.

Tab.25: Veränderung der Leukozytenzahlen zu Therapiebeginn (A), zu Beginn der 1. Leukopeniephase (B), während der 1. Leukopeniephase (C), bei Ende/Erholung der 1. Leukopeniephase (D) sowie minimale Leukozytenzahl (E) während der 1. Leukopeniephase in Abhängigkeit von einer Monotherapie mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin bzw. einer Kombinationstherapie aus Amitriptylin+Perazin oder Doxepin+Perazin									
Zeitpunkt	Amitriptylin (Monotherapie)			Doxepin (Monotherapie)			Maprotilin (Monotherapie)		
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma
A	4085 \pm 935	4900	4000 - 7400	4923 \pm 1022	4500	4000 - 9400	4828 \pm 587	4800	4100 - 5800
B	3603 \pm 275	3700	2900 - 3900	3619 \pm 287	3700	2400 - 3900	3657 \pm 308	3700	3000 - 3900
C	3460 \pm 690	3700	300 - 3900	3572 \pm 488	3700	300 - 3900	3607 \pm 342	3700	3000 - 3900
D	4437 \pm 1217	4200	400 - 7600	4421 \pm 859	4200	2700 - 8000	4450 \pm 1022	4200	3400 - 7600
E	3539 \pm 337	3600	2600 - 3900	3564 \pm 325	3700	2400 - 3900	3600 \pm 348	3700	3000 - 3900
	Amitriptylin+Perazin			Doxepin+Perazin					
	MW \pm SD	Med	Mi-Ma	MW \pm SD	Med	Mi-Ma			
A	5216 \pm 937	5200	4000 - 7300	4911 \pm 901	4700	4000 - 6800			
B	3725 \pm 176	3700	3300 - 3900	3576 \pm 381	3700	2700 - 3900			
C	3741 \pm 172	3750	3300 - 3900	3588 \pm 351	3700	2700 - 3900			
D	4800 \pm 751	4650	3900 - 6400	4800 \pm 1217	4400	3800 - 8700			
E	3716 \pm 174	3700	3300 - 3900	3564 \pm 377	3700	2700 - 3900			

Die Häufigkeit einer Erholung der Leukozytenzahlen während der Beobachtungsdauer war zwischen den Mono- und Kombinationsregimen nicht signifikant unterschiedlich (χ^2 : $p = 0,1680$), allerdings ergab sich tendenziell häufiger eine Erholung bei den Kombinationsregimen. Am niedrigsten war die Erholungsrate bei Maprotilin-Monotherapie, am höchsten bei Doxepin/Perazin- und Amitriptylin/Perazin-Gabe (s. Tab.26).

Tab.26: Häufigkeit einer Erholung der Leukozytenzahlen während der Beobachtungsdauer in den fünf Medikationsgruppen (Monotherapie bzw. Kombinationstherapie)				
Medikation	Erholung der Leukozytenzahlen		keine Erholung der Leukozytenzahlen	
	n	%	n	%
nur Amitriptylin	22	78,6	6	21,4
nur Doxepin	30	71,4	12	28,6
nur Maprotilin	9	64,3	5	35,7
Amitriptylin + Perazin	11	91,7	1	8,3
Doxepin + Perazin	16	94,1	1	5,9
alle 5 Gruppen	88	77,9	25	22,1

Ein Medikationswechsel von Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin in den Gruppen mit Mono- bzw. Kombinationstherapie kam in 12 (9%) der 134 auswertbaren Fälle vor. Unter der Monotherapie mit Amitriptylin (8,3%; n =1), Doxepin (9,5%; n=6) und Maprotilin (7,1%; n=1) waren die Wechselraten ähnlich hoch, während unter der Kombinationstherapie Amitriptylin+Perazin (33,3%; n=4) ein Medikationswechsel von Amitriptylin deutlich häufiger war. In der Kombinationsgruppe Doxepin+Perazin kam es in keinem Fall (0%) zu einem Medikationswechsel bei Eintritt der 1. Leukopenie. Untersuchte man die Medikationswechselhäufigkeit von Perazin in den beiden Kombinationsregimen bei Eintritt der 1. Leukopeniephase, so stellte sich heraus, dass in der Gruppe, die mit Amitriptylin+Perazin behandelt worden war, in zwei Fällen (16,7%) das Perazin abgesetzt worden war, während in der Gruppe unter Doxepin-Perazin-Medikation in nur einem Fall (5,9%) Perazin abgesetzt wurde. Eine Signifikanzprüfung war wegen der geringen Absetzraten nicht möglich.

3.4. Abschätzung der Nebenwirkungsrate für Leukopenie

Durch die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen (Prof. Dr. Batra) wurden uns dankenswerterweise Verordnungszahlen für Perazin, Clozapin, Amitriptylin, Maprotilin und Doxepin für die Jahre 1980 - 1992 zur Verfügung gestellt. In dem von uns betrachteten Zeitraum wurden 2399 Perazin-, 1626 Doxepin-, 1280 Clozapin-, 1172 Amitriptylin- und 517 Maprotilin-Verordnungen durchgeführt (siehe Tabelle 27). Aus den Verordnungszahlen geht jedoch nicht hervor, wieviele Patienten zu welchem Zeitpunkt eine Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben. Die Zahl der Verordnungen entspricht also nicht der Patientenzahl. Das Risiko, unter Therapie mit den Medikamenten eine (oder mehrere) Leukopenie(n) zu erleiden, bezieht sich demnach auf die Verordnungszahl.

Ein korrekter Bezug zwischen Verordnungszahl und Leukopenierisiko kann nur für die Patienten unter Monotherapie mit Amitriptylin, Doxepin bzw. Maprotilin hergestellt werden. Bei Patienten, die zusätzlich zu diesem Hauptmedikament Clozapin oder Perazin erhalten haben, kann das Leukopenierisiko nicht eindeutig einem der beiden kombinierten Medikamente zugeordnet werden.

Für eine Amitriptylintherapie ergibt sich im Beobachtungszeitraum 1980 bis 1992 für Patienten unter Monotherapie ein Risiko, an einer (oder mehrerer) Leukopeniephase zu erkranken, von 2,4%. Für eine Monotherapie mit Doxepin sowie Maprotilin liegt das Leukopenierisiko für unseren Beobachtungszeitraum bei 3,9% bzw. 2,7% der Verordnungen (vgl. Tabelle 27).

Da die Zahl von Kombinationstherapie-Verordnungen unbekannt ist, kann ein Leukopenierisiko für Kombinationsregime weder für das Gesamtkollektiv aller Verordnungen noch für die einzelnen Jahrgänge des Untersuchungszeitraums ermittelt werden.

Tab.27: Verordnungshäufigkeit (V) von Perazin, Clozapin, Amitriptylin, Maprotilin und Doxepin im Zeitraum 1980 - 1992; Gegenüberstellung mit der Anzahl von Leukopeniefällen unter Monotherapie (M) oder Kombinationstherapie (M)														
Jahr	Amitriptylin				Doxepin				Maprotilin				Clozapin	Perazin
	V	M	K1	K2	V	M	K3	K4	V	M	K5	K6	V	V
1980	95	3	-	-	8	-	-	-	63	-	-	-	78	159
1981	86	1	-	-	26	3	-	-	60	1	-	-	101	171
1982	115	4	-	-	121	6	2	1	48	3	-	-	89	221
1983	95	1	3	-	130	1	-	1	57	3	-	-	117	191
1984	86	5	1	-	162	8	2	-	79	2	2	1	128	197
1985	95	2	3	2	202	9	3	-	53	-	-	-	118	215
1986	95	2	1	1	237	7	2	2	44	1	-	-	112	254
1987	137	1	1	-	199	13	3	-	31	2	2	-	101	254
1988	107	-	1	-	172	2	2	-	28	1	-	-	125	264
1989	89	2	2	-	189	4	1	2	26	-	-	-	145	202
1990	55	6	-	1	84	4	2	-	6	-	-	-	71	100
1991	75	-	-	-	74	5	-	-	14	1	-	-	70	122
1992	42	1	-	-	22	1	-	-	8	-	-	-	25	49
ges.	1172	28	12	4	1626	63	17	6	517	14	4	1	1280	2399

V = Anzahl der Verordnungen des Medikamentes; M = Anzahl von Patienten mit Leukopenie (1-4 Leukopeniephasen) während einer Monotherapie mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin; K = Anzahl von Fällen mit Leukopenie (1-4 Leukopeniephasen) während einer Kombinationstherapie aus Amitriptylin plus Perazin oder Clozapin, Doxepin plus Perazin oder Clozapin sowie Maprotilin plus Perazin oder Clozapin (ein Nebenwirkungsfall unter Kombinationstherapie wird sowohl dem Hauptmedikament Amitriptylin, Doxepin bzw. Maprotilin als auch dem Zweitmedikament Clozapin oder Perazin zugeordnet); K1 = Leukopeniefälle unter Kombinationstherapie aus Amitriptylin plus Perazin; K2 = Leukopeniefälle unter Kombinationstherapie aus Amitriptylin plus Clozapin; K3 = Leukopeniefälle unter Kombinationstherapie aus Doxepin plus Perazin; K4 = Leukopeniefälle unter Kombinationstherapie aus Doxepin plus Clozapin; K5 = Leukopeniefälle unter Kombinationstherapie aus Maprotilin plus Perazin; K6 = Leukopeniefälle unter Kombinationstherapie aus Maprotilin plus Clozapin; ges. = Gesamtzahl der Verordnungen des Medikamentes bzw. der Leukopeniefälle in den Jahren 1980 bis 1992

4. Diskussion

4.1. Bewertung der Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden Krankenunterlagen von 149 Patienten retrospektiv analysiert, die zwischen August 1984 bis März 1992 in der psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen aufgrund einer depressiven Erkrankung für durchschnittlich ein Vierteljahr stationär behandelt worden waren. Dabei wurde sich auf eine Patientenklientel beschränkt, die mit einer 1- oder 2-Medikamenten-Therapie antidepressiv behandelt worden war. An antidepressiven Arzneimitteln waren den Patienten entweder die klassischen Antidepressiva Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin als Monotherapie verabreicht worden oder es waren diese drei Arzneimittel jeweils in Kombination mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin bzw. dem mittelstarken Neuroleptikum Perazin als 2-Medikamenten-Kombination verordnet worden.

In der Fachliteratur finden sich im Hinblick auf die fünf genannten Arzneimittel bisher keine Untersuchungen, die sich gezielt mit dem Leukopenieverlauf von Patienten befasst, wenn diese zu Behandlungsbeginn ohne Leukopeniezeichen sind und danach eines oder zwei der Arzneimittel erhalten. Es existieren im medizinischen Schrifttum, wie später noch ausgearbeitet wird, überhaupt nur erstaunlich wenige Publikationen, die sich mit Leukopenien unter antidepressiver Therapie befassen. Am umfangreichsten ist hier die Literatur im Bereich des atypischen Neuroleptikums Clozapin, besonders dürftig ist sie jedoch bei den klassischen Antidepressiva Doxepin und Maprotilin. Die vorliegende Untersuchung versucht deshalb, eine Wissenslücke in diesem Bereich zu schließen.

4.2. Methodenkritik

In der vorliegenden Untersuchung wird sich ausschließlich auf Patienten beschränkt, die wegen depressiver Erkrankungen mit einer Ein- oder Zwei-Medikamenten-Therapie behandelt worden waren.

Die Ursache der Beschränkung auf Mono- oder Zweierkombinations-Therapien war in der sehr heterogenen Aktenlage begründet. Im retrospektiv analysierten Aktenmaterial befanden sich beispielsweise Patienten, die vor der Klinikeinweisung bereits eine Leukopenie entwickelt hatten und noch keine der oben genannten Therapeutika eingenommen hatten. Ebenso fanden sich Patienten, die während der Klinikbehandlung mehr als zwei Arzneimittel erhalten hatten, jedoch in unterschiedlichen Zeitabständen, über unterschiedliche Zeitdauern und verschiedenen Dosierungen. Aufgrund dieser starken Zersplitterung der Datenbasis musste sich auf jene Monotherapien oder Kombinationen beschränkt werden, bei denen eine ausreichende Patientenzahl eruiert werden konnte. Da zusätzlich ein Teil der zu bearbeitenden Fragestellung war, wie schnell und wie oft Leukopenien nach Beginn einer antidepressiven Mono-/Kombinationstherapie auftraten, durften die Patienten sämtlich vor der Behandlung noch keine Leukopenien gehabt haben, um eingeschlossen werden zu können.

Der Umstand, dass kein prospektives Studiendesign gewählt wurde, sondern zur Gewinnung der Daten eine retrospektive Aktenstudie durchgeführt wurde, lag darin begründet, dass nur ein Untersucher (der Autor) zur Verfügung stand und der zu betrachtende Zeitraum größer war. Hätte man ein prospektives Design gewählt, wäre aus Personal-, Zeit- und Kostengründen nicht zu sichern gewesen, dass ausreichend Patienten in die Studie hätten eingeschlossen werden können. Die Wahl einer Aktenstudie hat sicherlich methodische Probleme zur Folge (z.B. fehlende Daten wegen mangelnder Dokumentation; Ausschluss von Krankenunterlagen wegen der Vermischung unterschiedlicher Therapieregime oder unklarer Zeitangaben, wann welche Therapie in welcher Dosis durchgeführt wurde). Diese können aber dadurch begrenzt werden, dass man nur jene Akten aus dem Archiv verwendet, die eine entsprechende Auswertungsqualität erlauben.

Dies führt aber zu einem weiteren Problem, dass bei der Bewertung der Studie zu berücksichtigen ist. Der Verlauf einer Leukopenie, ihre Stärke und ihre Wiederauftretenshäufigkeit muss bei dieser Vorauswahl der Akten nicht automatisch repräsentativ für die Klinikrealität der Patientenkielntel sein. Es wäre möglich, dass die Leukopeniehäufigkeit niedriger oder höher ausgefallen wäre, wenn alle Akten so gut dokumentiert gewesen wären, dass man sie sämtlich hätte in die Betrachtung einschließen können.

Ein weiteres methodisches Problem ergab sich bei der Kalkulation des Leukopenierisikos für die Arzneimittelregime. Es standen zwar Verordnungszahlen der drei Hauptarzneimittel (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin) sowie der mit ihnen kombinierten Arzneimittel (Clozapin, Perazin) für die einzelnen Jahre des Beobachtungszeitraums 1980 - 1992 zur Verfügung. Diese Zahlen beschreiben aber nur die Verordnungen der Arzneimittel, nicht die Zahl der mit den Arzneimitteln im Rahmen einer Mono- oder Kombinationstherapie behandelten Patienten. Es konnte demnach eine seriöse Berechnung des Risikos zur Entwicklung der Nebenwirkung Leukopenie nur in Bezug auf die Verordnungszahl erfolgen. Ob und wie häufig jedoch Folgeverordnungen bei einem Patienten durchgeführt wurden und vor allem, wie häufig Kombinationsverordnungen pro Patient durchgeführt worden sind, kann retrospektiv nicht mehr ermittelt werden.

Relativ genau kann die Risikobewertung für jene Patienten erfolgen, die unter einer Monotherapie von Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin standen. Bereits sehr ungenau ist die Abschätzung für das Leukopenierisiko in den Medikationsgruppen, die Kombinationsregime untersuchten. Zu bedenken ist auch, dass wir aus unserer Studie Patienten mit Dreifach-Medikamenten-Kombinationen bereits ausgeschlossen haben. Insofern liegt das später zu diskutierende Risiko für eine Leukopenieentwicklung, wenn sie auf den Patienten unter Monotherapie beruht, aufgrund der genannten methodischen Einschränkungen niedriger als sie in Wirklichkeit gewesen sein dürfte. Um hier noch genauere Informationen zu gewinnen, wäre aber eine prospektive Studie notwendig.

Für den später folgenden Literaturvergleich wichtig ist, sich über die Definition einer Leukopenie klar zu werden. In der vorliegenden Studie wurde dann eine Leukopenie als vorhanden angenommen, wenn die Zahl weißer Blutkörperchen $4000/\mu\text{l}$ unterschritt. Eine Unterteilung in leichte, mäßiggradige oder schwere Leukopenien wurde dabei nicht vorgenommen. Es wurde auch nicht, wie dies gelegentlich in der Fachliteratur der Fall ist, nur auf therapierelevante Leukopenien beschränkt, die zum Abbruch der Medikation führten. Dies hätte auch wenig Sinn ergeben, da nur beim Unterschreiten einer Leukozytenzahl von $< 3000/\mu\text{l}$ beim Medikament Clozapin ein solcher Therapieabbruch herstellerseitig vorgeschrieben wird, nicht aber bei den anderen Arzneimitteln. Man muss ebenfalls beim Vergleich der Leukopeniehäufigkeit der eigenen Studie mit den Angaben in der Literatur bedenken, dass von anderen Autoren auch andere Grenzwerte für Leukopenien angenommen werden. Gaertner et al. (1989) gingen von einer

Leukopenie bei Werten von 3.500-4000/ μ l aus, während z.B. in der Kasuistik von Hörner et al. (1985) bereits ein Wert von 4.600/ μ l als mäßige Leukopenie angesehen wurde.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das letztlich ausgewertete Patientenkollektiv setzte sich zu knapp einem Drittel aus männlichen (29,5%) Patienten sowie in 70,5% aus weiblichen Patienten zusammen, wobei deren durchschnittliches Alter 47,5 Jahre betrug. Das starke Überwiegen des weiblichen Geschlechts im Kollektiv der depressiven Patienten wird von der Fachliteratur bestätigt. So erleiden nach Angaben von Wittchen et al. (1999), die auf den Daten des Gesundheitssurveys 1998-1999 beruhen, 8,3% der deutschen Bevölkerung innerhalb eines Jahres irgendeine depressive Episode (darunter 4% eine einzelne und 4,3% eine rezidivierende depressive Episode). Der Prozentsatz von Frauen beträgt hierbei insgesamt 11,2% (respektive 4,4% und 4,1%) und jener der Männer nur 5,4% (respektive 3,4% bzw. 2%). Frauen sollen nach Tascher (1965), Winokur und Morrison (1973), Merikangas et al. (1994) und Ruppe (1996) häufiger depressive Wiedererkrankungen erleiden als Männer, während Männer mit Wiedererkrankungen längere depressive Erkrankungsphasen als Frauen aufweisen. In einer 6-Jahres-Katamnese zeigte Ruppe (1996), dass Frauen mit 44% deutlich häufiger als Männer (11%) eine Wiedererkrankung entwickeln und auch häufiger deswegen hospitalisiert werden. Dies könnte begründen, warum die Frauen in der vorliegenden Studie die dominierende Patientengruppe darstellen.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Behandlung in der vorliegenden Studie lag im Mittel bei 47,5 Jahren und damit in einem Bereich, der oberhalb des Erstmanifestationsaltersbereich (30.-40. Lebensjahr) liegt. Dies liegt darin begründet, dass es sich im vorliegenden Fall um hospitalisierte Patienten mit einer entsprechenden Vorgeschichte handelt. Depressive Störungen werden im klinischen Alltag zu selten erkannt. Eine Querschnittstudie in 400 deutschen Allgemeinarztpraxen (14.758 Patien-

ten) zeigte, dass 11% der Patienten die ICD-10-Kriterien einer depressiven Störung erfüllten, aber nur 54,8% dieser Patienten korrekt eine Depressionsdiagnose erhielten (Ebel und Beichert 2002). Somit kann es zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen zwischen Erstdiagnose in der Praxis und Behandlung einer depressiven Störung in einer klinischen Einrichtung kommen. Diese Verzögerung spiegelt sich im vorliegenden Fall indirekt im Patientenalter wieder, denn in unserem Fall wurden die Patienten nicht in allen Fällen sofort überwiesen, sondern wurden nur im Rahmen einer klinischen Behandlung (die mehr oder weniger schnell nach Erstdiagnosestellung begonnen wurde) mit den studierten Arzneimittelregimen behandelt.

4.3.2. Diskussion der Leukopenieresultate

Die vorliegende Studie kann, wie bereits im Kapitel zur Methodenkritik dargelegt, aus methodischen Gründen nur eingeschränkt eine Abschätzung des Risikos zur Entwicklung einer Leukopenie durchführen. Am besten hierfür geeignet sind die Patientengruppen, in denen ein Antidepressivum als Monotherapie verabfolgt wurde. Stellt man die entsprechenden Leukopenie-Patienten der Gesamtzahl von Patienten gegenüber, die im retrospektiv untersuchten Zeitraum von 1980 - 1992 in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen eine Monotherapie erhielten, so entwickelten von 1172 mit Amitriptylin behandelten Patienten 2,4% eine oder mehrere Leukopeniephasen. Von den 1626 mit Doxepin bzw. von den 517 mit Maprotilin behandelten Patienten entwickelten 3,9% bzw. 2,7% eine (oder mehrere) Leukopeniephasen. Eine genauere Risikoberechnung unter Einbeziehung der Patienten mit Kombinationstherapien wird bewusst verzichtet, da uns weder die gesamten Patienten- noch Verordnungszahlen für Zwei-Medikamenten-Kombinationen im Untersuchungszeitraum bekannt sind. Zunächst muss die aktuelle Studienlage zur allgemeinen Leukopeniehäufigkeit für die einzelnen, hier betrachteten Arzneimittel bewertet werden, um eine Basis für die Bewertung des ermittelten Leukopenierisikos zu erarbeiten.

Wenn Amitriptylin zur Therapie von Depressionen eingesetzt wird, wird u.a. eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes empfohlen. Laut Fachinformation (Saroten Fachinformation 2004) kann es in sehr seltenen Fällen (weniger als 0,01%) neben sonstigen Nebenwirkungen (z.B. zerebrale Krampfanfälle, motorische Störungen, Polyneuropathien, Glaukomanfällen) unter Amitriptylintherapie auch zu Agranulozytose kommen. Herstellerseitig wird von einer Leukopeniegefahr nicht explizit gesprochen. Die Einstufung der Leukopenie als sehr seltene Nebenwirkung stützt die ältere Studie von Inman (1988), der im Rahmen von Follow up-Befragungen 42.082 Patienten untersuchte, die Amitriptyline erhalten hatten. Von diesen Patienten hatten 65 (0,15%) eine Makrozytose, 33 (0,07%) ein Eisendefizit, 8 (0,02%) eine idiopathische Thrombozytopenie und 10 (0,02%) eine Leukopenie erlitten. In fünf dieser 10 Fälle war die Leukozytenzahl laut Inman (1988) nur geringgradig unter den Wert von 4000/ml gesunken. In drei der 10 Fälle sei die Leukopenie aber nicht in Zusammenhang mit der Amitriptylinmedikation gestanden und bei zwei Fällen schien der Zusammenhang zweifelhaft. Im Detail begründet wurde diese Einstufung von Inman (1988) allerdings nicht. Insgesamt scheint deshalb das Leukopenierisiko, dass direkt auf die Einnahme von Amitriptylin zurückzuführen ist, auf der Basis dieser Studie sehr niedrig zu sein.

Leukopenien wurden aber unter Amitriptylintherapie schon deutlich häufiger beobachtet. Möller et al. (1995) verglichen Amitriptylin (n=23; 150 mg/d) mit Minanserin (n=26; 90 mg/d) bei depressiven Patienten, die die jeweiligen Medikamente über einen 28tägigen Beobachtungszeitraum erhielten. Die durchschnittlichen Leukozytenzahlen in beiden Therapiegruppen (Amitriptylin bzw. Minanserin) wurden an den Tagen 0 (A: 5734/ml bzw. M: 6019/ml), 7 (A: 5717/ml bzw. M: 5959/ml), 14 (A: 5734/ml bzw. M: 5942/ml), 21 (A: 6025/ml bzw. M: 6368/ml) sowie 28 (A: 5738/ml bzw. M: 6415/ml) gemessen und unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Arzneien. Der Anteil von Patienten mit Leukozytenzahlen unter 4000/ml betrug zu den 5 Zeitpunkten (0., 7., 14., 21. und 28. Tag) in der Amitriptylingruppe 4%, 17%, 4%, 4% und 4%, während sie in der Minanseringruppe 0%, 12%, 19%, 15% und 19% betragen. Die in der Fachliteratur berichteten Leukopenie-Nebenwirkungsraten liegen also teilweise über (4-17%) als auch unterhalb (0,2%) der von uns für die Amitriptylin-Monotherapie festgestellten Rate (2,4%). Eindeutig zu kritisieren ist, dass diese nach unseren Erkenntnissen häufige Nebenwirkung in der Fachinformation als sehr seltene Neben-

wirkung beschrieben wird. Es bedarf allerdings genauerer Untersuchungen, um zu ermitteln, wie hoch das Risiko wirklich ist.

Maprotilin, das seit 1982 als tetrazyklisches Antidepressivum verkauft wird, wurde bereits vor 20 Jahren u.a. wegen des Risikos eines Krampfanfalles nicht als Mittel der Wahl zur Behandlung der Depression angesehen. Bei depressiven Patienten mit abnormalem EEG-Befund oder einer Vorgeschichte von Krampfanfällen ist es sogar kontraindiziert. In einer Dosis unter 150 mg/d wird nicht von einer Wirksamkeit des Mittels ausgegangen, jedoch sollte eine Dosis von 225 mg/d wegen stark steigender Nebenwirkungsraten nicht überschritten werden (Hayes und Kristoff 1986). Eine Abnahme der Verordnungshäufigkeit für Maprotilin zeigt sich auch in unserer Untersuchung. Sie sank von Beginn des Untersuchungszeitraums bis zum Ende erheblich ab zugunsten einer stärkeren Verordnung von Amitriptylin und vor allem Doxepin.

In der Fachinformation von Maprotilin werden Störungen der Blutzellreifung (Leukopenie, Agranulozytose) als sehr seltene Nebenwirkung beschrieben. In der Fachliteratur selbst finden sich nur zwei kurze Berichte, die Maprotilin in Zusammenhang mit einer Leukopenie bringen. In beiden Fällen handelt es sich um Kasuistiken.

Johnson et al. (1976) beschrieben einen 39jährigen Patienten, der zunächst Imipramin (10 mg/d) über drei Wochen wegen einer reaktiven Depression erhalten hatte. Bei der Wiedervorstellung zeigte sich das Imipramin als wirkungslos und es wurde durch Maprotilin (75 mg/d; 0-0-1) ersetzt. Der Patient, der vor der Umstellung eine Leukozytenzahl von 3.800/ml aufgewiesen hatte, entwickelte innerhalb von zwei Wochen eine deutliche Leukopenie (Leukozytenzahl 2.500/ml), die sich nach Absetzen von Maprotilin innerhalb von weiteren 18 Tagen ohne weitere Therapie normalisierte (Leukozytenzahl 3.400/ml).

Ream und Karr (1982) berichteten einen Fall einer 51jährigen Patientin, die Maprotilin (150 mg/d) wegen einer stationär behandlungspflichtigen Depression erhalten hatte. Im Verlauf mehrerer Monate entwickelte die Patientin verschiedene Symptome (u.a. Pharyngitis, Harnwegsinfektion), die zunächst als Infektionen angesehen und therapiert worden waren. Bei der dritten Vorstellung wegen entsprechender Symptome war die Leukozytenzahl auf 700/ml gesunken. Daraufhin wurde die Maprotilintherapie unterbrochen und die Patientin erholte sich innerhalb von etwa zwei Wochen fast vollstän-

dig (Leukozytenzahl von 1.400/ml nach Absetzen auf 6.500/ml bei Entlassung nach zwei Wochen und 7.600/ml bei Wiedervorstellung nach weiteren 5 Tagen).

Andere Berichte oder Studien, die eine Leukopenie unter alleiniger oder kombinierter Maprotilintherapie untersucht hätten, liegen im Schrifttum nicht vor. Es gibt allerdings einen weiteren Bericht von König et al. (1995), der eine Thrombozytopenie unter Maprotilintherapie zum Gegenstand hatte. König et al. (1995) berichten im Rahmen einer Kasuistik über eine bereits mit Amitriptylin (75 mg/d) vorbehandelte Patientin, die am Aufnahmetag 75 mg Maprotilin und 7,5 mg Zopiclon wegen eines ängstlich-depressiven Zustandsbildes erhalten hatte. Am Nachmittag des 3. Behandlungstages lag der Thrombozytenwert bei 110.000/ml und sank am 4. Tag unter der dann erreichten Erhaltungsdosis von 150 mg Maprotilin auf 87.000/ml ab. Nach Absetzen aller Medikamente und eines Therapieversuchs mit 75 mg Prednisolon erholte sich der Thrombozytenwert bis zum 9. Behandlungstag auf 115.000/ml. König et al. (1995) teilten unter Bezugnahme auf Angaben des Arzneimittelherstellers mit, dass diesem weltweit bisher 19 Meldungen zu Thrombozytopenien im Rahmen von Mono- und Kombinationstherapien mit Maprotilin bekannt geworden seien, wovon in nur einem Fall ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und der Thrombozytopenie nachweisbar sei.

Hofmann et al. (1980) berichteten im Rahmen einer Maprotilin-Intoxikation, die mittels Hämo-perfusion erfolgreich therapiert werden konnte, über normale Leukozytenzahlen (5.800/ml), aber erniedrigte Thrombozytenwerte (110.000/ml). Die Patientin hatte in suizidaler Absicht etwa 4,5 g Maprotilin und 20 mg Flunitrazepam eingenommen und wies einen Maprotilin-Plasmaspiegel von 800 ng/ml auf. Über Veränderungen des Blutbildes nach erfolgreicher Behandlung der Patientin im späteren Verlauf machten die Autoren keinerlei Angaben.

Im Hinblick auf das Leukopenierisiko unter Maprotilin-Monotherapie ist demnach die vorliegende Studie die zahlenmäßig umfangreichste Untersuchung. Das von uns ermittelte Risiko von 2,7%, nach Beginn einer Monotherapie eine (oder mehrere) Leukopeniephasen zu entwickeln, zeigt, dass diese Nebenwirkung als häufig bezeichnet werden muss. Keinesfalls kann sie, wie es in der Herstellerinformationen der Fall ist, als sehr selten bezeichnet werden.

Doxepin kann laut Fachinformation in Einzelfällen neben hämolytischer Anämie, Agranulozytose und Thrombozytopenie auch zu Leukozytopenie führen. In der Fachliteratur konnte trotz intensiver Suche keine entsprechende Studie gefunden werden, die ebenfalls eine Leukopenie unter alleiniger oder kombinierter Doxepingabe untersucht hätte. Zwar untersuchten Hajak et al. (2001) bei Patienten mit primärer Insomnie im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie auch ein Nebenwirkungsprofil von Doxepin, aber dieses enthielt keinerlei Nebenwirkungen im Bereich des Blutbildes, sondern Nebenwirkungen nur im Bereich des ZNS, des autonomen Nervensystems, des gastrointestinalen Traktes, des Kreislaufs sowie neurologische Symptome. Über Thrombozytopenie als Folge einer Dopexintherapie finden sich in der Fachliteratur nur zwei Fallbeschreibungen. Nixon (1972) beschrieb den Fall einer 73jährigen Hausfrau, die nach 20 Tagen eine Thrombozytopenie entwickelte, jedoch zu deren Diagnosezeitpunkt eine Leukozytenzahl von 7.000/ml aufwies. Wolf et al. (1989) berichteten über einen 46jährigen ehemaligen Postangestellten, der zwei Wochen nach Klinikentlassung unter Doxepin ebenfalls eine Thrombozytopenie entwickelte, aber zu diesem Zeitpunkt sogar eine Leukozytose (25.000/ml) aufwies.

In unserer Studie demonstriert auf einer deutlich größeren Zahlenbasis, dass eine Doxepin-Monotherapie in 3,9% der Verordnungen zu einer (oder mehreren) Leukopeniephasen führen kann. Eine Leukopenie ist also eine häufige Nebenwirkung. Insofern müssen die Angaben von Hajak et al. (2001) kritisch betrachtet werden, auch wenn diese Studie Blutbildveränderungen erst gar nicht untersuchte.

Perazin kann laut Fachinformation (Fachinformation Taxilan 2005) gelegentlich zu Blutbildveränderungen führen. Dies bedeutet, dass in mehr als 0,1% aber in weniger als 1% der Fälle Leukozytosen, passagere Eosinophilien und relative Granulozytopenien bei Lympho- und Monozytosen auftreten können. In der Fachliteratur finden sich zur Auftretenshäufigkeit von Leukopenien trotz intensiver Suche keinerlei Studien. Lediglich zwei Fallberichte älteren Datums berichteten über eine Perazininduzierte Agranulozytose unter Perazin-Monotherapie bei einer 22jährigen Patientin mit Angststörungen (Hörner et al. 1985) sowie als Begleitmedikation bei einem 16jährigen Jugendlichen mit gleichzeitig bestehender und therapierter Toxoplasmose-Infektion (Möllering 1988). Im ersten Fallbericht kam es bei einer Perazindosis von 400 mg/d zeitweise zu

einer schweren Leukopenie mit Werten unter 500/ml, im zweiten Fallbericht kam es zu einer mäßigen Leukopenie (4600/ml) nach zweiwöchiger Einnahme von 450 mg/d. Aufgrund dieser Berichtslage kann keine valide Aussage über die Häufigkeit und Intensität einer Leukopenie unter Perazintherapie getroffen werden.

Clozapin, das seit den 1960iger Jahren in Europa verordnet wird (Hippius 1989), ist die einzige Arznei, die in der vorliegenden Studie betrachtet wurde, bei der bereits in der Fachinformation ausführlich auf die Gefahr einer Leukopenieentwicklung unter der Therapie hingewiesen wird. Clozapin muss bei Leukozytenzahlen unter 3000/ml abgesetzt werden oder wenn die Zahl neutrophiler Granulozyten unter 1500/ml sinkt und es wird betont, dass eine neuerliche Clozapintherapie nach solch einer Episode nicht mehr angezeigt ist. Während der ersten 18 Therapiewochen empfiehlt der Hersteller eine wöchentliche Kontrolle des Blutbildes, danach Kontrollen im mindestens vierwöchigen Abstand und auch nach Absetzen des Medikamentes muss nach weiteren vier Wochen eine entsprechende Kontrolle erfolgen. Leukopenien unter Clozapin werden als häufige Nebenwirkung angegeben, treten also in 10% oder mehr der Behandlungsfälle auf (Fachinformation Leponex 2003). In einer Literaturübersicht geben Krupp und Barnes (1989) für den Zeitraum 1962-1972 eine Clozapin-assoziierte Inzidenz von Agranulozytosen (Granulozytenzahl < 500/ml) von 1,4 pro 1.000 Patienten an. Die berichten aber auch über epidemische Erfahrungen in Finnland, wo die Inzidenz mit 7,1/1.000 deutlich höher liegt, wobei sie nach US-amerikanischen Erfahrungen sogar bei 10/1.000 Patienten (nach einjähriger Clozapin-Therapie sogar bei 20/1.000 Patienten) liegen soll. Grohmann et al. (1989a) stellten bei 959 mit Clozapin (durchschnittliche Tagesdosis 188 mg; Behandlungsdauer 45 Tage) behandelten Patienten aus Berliner und Münchner Krankenhäusern fest, dass es nur in zwei Fällen zu hämatologische Nebenwirkungen (einmal Leukopenie, einmal Eosinophilie) gekommen war, die zum Abbruch der Medikation gezwungen hatten. Häufiger traten Leukopenien hingegen in der Studie von Gaertner et al. (1989) zu Tage. Sie hatten 391 Clozapin-Behandlungen bei 315 stationären Patienten in der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen untersucht. Die Patienten hatten im Durchschnitt täglich 257 mg Clozapin erhalten (mittlere Gesamtdosis über die gesamte Behandlungsdauer: 19 ± 28 g). Bei 225 Therapien war Clozapin im Rahmen einer Kombinationstherapie (mit Haloperidol,

Lorazepam, Perazin oder Amitriptylin) und in 96 Fällen als Monotherapie gegeben worden. Die Häufigkeit von Leukopenien mit Werten zwischen 4000-3500/ml betrug 4% bei allen diesen Clozapinbehandlungen. Eine Auftrennung der Leukopeniehäufigkeit zwischen Kombinations- und Monotherapien nahmen die Autoren leider nicht vor. In der Studie von Gerlach et al. (1989), die dänische Patienten untersuchten, wurde jedoch die Leukopeniehäufigkeit unter Clozapin-Monotherapie (54 Patienten) bzw. Clozapin-Kombinationstherapie (102 Patienten) berichtet. Unter den diversen Blutbildveränderungen waren jedoch Leukozytosen (33% bzw. 32%) und Eosinophilien (43% bzw. 30%) erheblich häufiger anzutreffen als Leukozytopenien (3,7% bzw. 0%). Leppig et al. (1989) fanden unter 121 ambulanten Patienten, die wegen Schizophrenie über 21 ± 25 Monate mit täglich durchschnittlich 131 ± 99 mg Clozapin behandelt worden waren, in keinem Fall eine Agranulozytose. Sie teilten aber mit, in 21 Fällen (17%) Veränderungen der Blutzellzahl beobachtet zu haben, ohne aber genau zu berichten, um welche Art von Veränderung es sich handelte. Lindström (1989) musste beobachtete 96 schizophrene und schizoaffektive, schwedische Patienten, die mit Clozapin behandelt worden waren, über einen 13-Jahres-Zeitraum. Innerhalb dieser Zeitspanne musste bei 35 Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen beendet werden, wobei in zwei Fällen Blutbildveränderungen (einmal Leukopenie, einmal Agranulozytose) die Ursache waren. Hier lag also die Leukopenierate bei 1% der behandelten Patienten. Naber et al. (1989) berichteten in einer retrospektiven Untersuchung an 387 Patienten der Psychiatrischen Universitätsklinik München über eine Leukopenierate von nur 0,3%. In diesen Fällen war ein Abbruch der Clozapinmedikation vorgenommen worden. Kane et al. (1989) fanden hingegen eine Leukopenierate (Leukozytenzahl $< 3.900/\text{ml}$) von 4,9% unter sechswöchiger Clozapintherapie (mittlere Tagesdosis 600 mg, tägliche Maximaldosis bis zu 900 mg) unter 126 behandelten Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie.

Insgesamt ist die Studienlage zu Clozapin bzw. durch es verursachter Leukopenien im Vergleich zu allen anderen in dieser Arbeit untersuchten Arzneimitteln am umfangreichsten. Die Leukopenie ist unter Clozapin häufig anzutreffen und kann laut Herstellerangaben in über 10% der Fälle eintreten. Die Studienlage legt aber eine Häufigkeit zwischen 1-10% der Fälle nahe. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass es trotz umfangreicher Literatursuche nicht möglich war, aktuelle Studien zu diesem Thema

aufzufinden. Die meisten Studien, die die Leukopeniehäufigkeit unter Clozapin untersuchten, sind 15 Jahre und älter.

Nach der Durchsicht der Fachliteratur kann man sich nun der Bewertung der Leukopenie in der eigenen Studie nähern. Erstaunlich ist bereits im Vorfeld der Bewertung die Erkenntnis, dass für die Arzneimittel Doxepin und Maprotilin in der Literatur kaum Studien zur Leukopeniehäufigkeit bzw. nur wenige Fallbeispiele publiziert sind, obwohl wir in dieser Studie aufzeigen konnten, dass bei 63 alleine mit Doxepin bzw. 14 alleine mit Maprotilin behandelten Patienten Leukopenien aufgetreten waren. Wie bereits betont, lässt dies keine Aussage über die Inzidenz der Leukopenie unter diesen Medikamenten zu, aber es zeigt auf, dass sowohl Maprotilin als auch Doxepin ganz offensichtlich zu Leukopeniephasen führen können. Leider kann eine konkrete Bewertung der Inzidenz oder des Risikos für diese Nebenwirkung nicht erfolgen, weil unbekannt ist, wieviele Patienten in welchem Jahr des Untersuchungszeitraumes (17.08.1984 bis 20.03.1992) insgesamt unter der jeweiligen Mono- oder Kombinationstherapie in der psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen in Behandlung waren.

Was sich aber eindeutig beantworten lässt, ist die Frage, ob es häufiger unter Mono- oder Kombinationstherapie mit den genannten Medikamenten zu einer Leukopenie kommt. Bewertet man das Vorhandensein nur einer einzigen Leukopeniephase (ein Einschlusskriterium der Patienten für die Auswertung) als positiver im Gegensatz zum Auftreten von zwei, drei oder vier Leukopeniephasen während des Beobachtungszeitraums, so schneidet die 105köpfige Patientengruppe mit Monotherapie (nur Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin) (84% haben nur eine Leukopeniephase, 16% haben 2-4 Leukopeniephasen) besser ab als die 44köpfige Patientengruppe mit Zweier-Kombinations-Medikation, bei der 75% nur eine Leukopeniephase erlitten, während 25% zwei oder drei Leukopeniephasen aufwiesen (unter Kombinationstherapie gab es keine Patienten mit vier Leukopeniephasen).

Einen Vergleich dieser Zahlen mit der Fachliteratur durchzuführen, ist nicht möglich, weil es im Schrifttum keine solche Studien gibt. Für die Antidepressiva Amitriptylin, Maprotilin und Doxepin sowie das Neuroleptikum Perazin fehlen diese Studien vollständig. Nur für Clozapin findet sich eine ältere Publikation (Gerlach et al. 1989), in der Blutbildveränderungen wie auch Leukopenieraten zwischen Patienten mit Clozapin-

Monotherapie (n=54) und -Kombinationstherapie (n=102) verglichen werden (siehe Tabelle 27).

Tab. 27: Anzahl von Patienten mit Blutbildveränderungen unter alleiniger oder in Kombinationstherapie mit Clozapin (Gerlach et al. 1989); die Zahlen in Klammern zeigen Patienten an, die vor Therapiebeginn normale Werte aufwiesen, aber unter der Clozapintherapie pathologische Werte entwickelten						
Blutbildveränderung	Clozapin alleine (n=54)		Clozapin kombiniert ¹⁾ (n=102)		alle Patienten (n=156)	
	vor Th.	nach Th.	vor Th.	nach Th.	vor Th.	nach Th.
Leukozytopenie	0	2	0	0	0	2
Leukozytose	11	18 (9)	28	33 (6)	39	51 (5)
Granulozytopenie	0	1	0	0	0	1
Agranulozytose	0	1	0	0	0	1
Eosinophilie	1	23 (22)	1	31	2	54 (53)
Basophilie	1	5	0	12	1	17

¹⁾ Kombination mit Haloperidol, Lorazepam, Perazin oder Amitriptylin; Th. = Therapie

Aber selbst dieser Vergleich ist fragwürdig, denn Gerlach et al. (1989) erhoben Inzidenzzahlen, während die vorliegende Studie nur Leukopeniephasen-Häufigkeiten berichtet. Auch nahmen die Patienten mit Kombinationstherapie in der Studie von Gerlach et al. (1989) nur teilweise ähnliche Arzneimittel wie die Patienten der eigenen Studie ein (Perazin und Amitriptylin stimmen überein, Haloperidol und Lorazepam nicht). Ignoriert man diese methodischen Probleme, zeigt sich bei Gerlach et al. (1989) zudem auch nur eine sehr geringe Anzahl von Leukopenien (zwei Fälle unter alleiniger Clozapintherapie). Da in der vorliegenden Studie nur Monotherapien mit Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin erfolgten, während unter Kombinationstherapien die zusätzliche Gabe von Perazin oder Clozapin verstanden wurde, ist also ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen von Gerlach et al. (1989) nicht möglich. Betrachtet man allerdings ganz allgemein die Leukopeniephasen in unserer Studie bei Patienten mit und ohne Kombinationstherapie, so stellt sich, wie bereits beschrieben, heraus, dass eine Monotherapie weniger Leukopeniephasen erzeugt als eine Kombinationstherapie. Dies stimmt nicht mit der Schlussfolgerung von Gerlach et al. (1989) überein, der aus Gründen der geringen Fallzahl unter Clozapin-Monotherapie zu dem Schluss kommt, dass die Leukopenie unter Monotherapie sich nicht wesentlich von jener unter Kombinationstherapie unterscheidet.

Die Daten der vorliegenden Studie lassen eindeutig die Frage beantworten, wie schnell es unter Mono- oder Kombinationstherapie zu einer Leukopenie kommt und wie häufig Leukopeniephasen sind. Stützt man sich bei der Bewertung dieser Frage nur auf die Arzneimittelgruppen, die mit ausreichend Patienten besetzt waren und somit aussagekräftig sind, so findet sich nur ein tendenzieller Unterschied zwischen Patienten unter Monotherapie (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin) und Kombinationstherapie (Amitriptylin+Perazin bzw. Doxepin+Perazin) hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Eintritt der ersten Leukopeniephase. Unter der Kombinationstherapie Amitriptylin+Perazin war die Zeitspanne mit 39 Tagen am längsten, unter alleiniger Maprotilineinnahme mit 16 Tagen am kürzesten. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant und auch die Relevanz ist nicht zwingend gegeben, da die Zeitdauer unter Amitriptylin (25 Tage) bzw. Doxepin (23 Tage) nahezu ebenso lange ist wie unter Kombinationstherapie von Doxepin+Perazin. Diese Zeitspannen stimmen recht gut mit Literaturangaben überein. Grohmann et al. (1989b) berichteten über eine Zeitspanne von 7-27 Tagen, bis eine Perazin-Monotherapie zu einer Senkung der Leukozytenzahl auf Werte unter 4000/ml führte. Unter Clozapintherapie war die Zeitspanne 14 Tage. In anderen Studien zur Anwendung von Antidepressiva und Neuroleptika liegen leider keine weiteren Angaben über entsprechende Zeitdauern vor, lediglich in Kasuistiken sind diese mitgeteilt worden. So trat in der Kasuistik von Möllering (1988) nach zweiwöchiger Perazintherapie eine mäßiggradige Leukopenie ein. Auch hier wäre für künftige Studien wünschenswert, dass entsprechende Informationen genauer erhoben und nebenwirkungsbezogener berichtet würden. Aus den in der Literatur vorliegenden Angaben lässt sich zumeist nur die Gesamtdosis, die durchschnittliche Dosis und die mittlere Behandlungsdauer der Patienten entnehmen, nicht aber eine konkrete Angabe der Zeitdauer bis zum Eintritt einer Nebenwirkung. Es werden leider überwiegend nur die Auftretenshäufigkeiten von Nebenwirkungen, nicht aber deren zeitlicher Abstand zum Therapiebeginn berichtet.

Die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis der verabfolgten Medikation und der Stärke der Leukopenie (ausgedrückt in der Leukozytenzahl bei der 1. Leukopeniephase) gibt, kann mit der vorliegenden Studie eindeutig beantwortet werden. Stützt man sich auch hier primär auf die Auswertung derjenigen Medikationsgruppen, die ausreichend Fallzahlen besitzen, muss die Antwort lauten, dass es offen-

sichtlich keinen Zusammenhang gibt. Als Begründung ist anzuführen, dass es keinen signifikanten Unterschied der insgesamt applizierten Medikamentendosis zwischen Patienten mit Monotherapie (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin) und Patienten mit Kombinationstherapie (Amitriptylin+Perazin bzw. Doxepin+Perazin) gibt. Auch die Medikationsdauer unterschied sich bei den genannten Medikationsgruppen nicht signifikant. Da sich weder zwischen den Behandlungsgruppen mit Monotherapie (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin) noch jenen größeren Patientengruppen mit Kombinationstherapie (Amitriptylin+Perazin, Doxepin+Perazin) ein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt des Eintritts der 1. Leukopenie noch beim Ende der 1. Leukopeniephase zeigte, kann davon ausgegangen werden, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis und der Stärke der verursachten Leukopenie gibt. Misst man die Stärke der Leukopenie an möglichen Unterschieden der niedrigsten Leukozytenzahl während der 1. Leukopeniephase zwischen den genannten Medikationsgruppen, zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied. Das bedeutet, dass es offensichtlich nicht die Gesamtdosis ist, die einen Einfluss auf die Leukopenie der Patienten hat, sondern wohl eher das jeweils eingesetzte Medikament und dessen substanzspezifisch unterschiedliches Leukopenie-Risikoprofil.

Ein Gegenargument gegen diese These ist der Umstand, dass es tendenziell - aber nicht statistisch signifikant - häufiger zu einer Erholung der Leukozytenzahlen während der 1. Leukopeniephase in den Gruppen mit Kombinationstherapie kam. Wurde Amitriptylin+Perazin bzw. Doxepin+Perazin kombiniert verabreicht, erholten sich die Leukozytenzahlen von 91,7% bzw. 94,1% der Patienten während der 1. Leukopeniephase, während unter alleiniger Amitriptylin-, Doxepin- oder Maprotilin-Therapie die entsprechenden Raten (78,6%, 71,4% bzw. 64,3%) erheblich niedriger ausfielen. Daraus ließe sich dann folgern, dass eine Kombinationstherapie günstiger im Sinne einer milder verlaufenden ersten Leukopeniephase wäre, wenn die eingesetzte Gesamtdosis sich zwischen Patienten mit Mono- und Kombinationstherapie relevant unterschieden hätte. Dies war aber nicht der Fall, denn die Amitriptylin-Gesamtdosis war bei den Patienten mit Monotherapie (7795 mg) sogar niedriger als in der Kombinationsgruppe mit Amitriptylin+Perazin (mittlere Gesamtdosis Amitriptylin: 9291 mg und Perazin 17.800 mg). Gleiches galt auch für Doxepin, dass unter Monotherapie eine durchschnittliche Gesamtdosis von 7728 mg aufwies, während in der Kombinationstherapie-Gruppe

(Doxepin+Perazin) insgesamt durchschnittlich 7955 mg Doxepin (sowie 13094 mg Perazin) verabreicht wurden.

Aus diesen widersprüchlichen Ergebnissen lässt sich wohl eher der Schluss ziehen, dass die leicht bessere Erholung der Leukopenie in den Kombinationsgruppen ein eher zufälliger Befund war. Er beruhte auch auf einer vergleichsweise kleinen Fallgruppe.

Die Frage, ob sich in der vorliegenden Studie Patienten mit Monotherapie von Patienten unterschieden, die ein klassisches Antidepressivum in Kombination mit einem Neuroleptikum erhalten hatten, lässt sich hinsichtlich des Zielparameters (Leukopenie bzw. Zeitdauer und Intensität der Leukopenie) verneinen. Es gab bei den Ausgangsbedingungen bestimmte Unterschiede. So befanden sich unter Maprotilin-Monotherapie deutlich mehr Männer in Behandlung (42,9%) als im Gesamtkollektiv aller untersuchten Patientengruppen (27,6%) und die mit Maprotilin-Monotherapie behandelten Patienten waren mit 56,2 Jahren im Mittel am ältesten gewesen im Vergleich zu den anderen Medikationsgruppen. Zusätzlich war die stationäre Aufenthaltsdauer in den beiden Gruppen mit Kombinationstherapie (Amitriptylin+Perazin bzw. Doxepin+Perazin) erheblich länger als bei Patienten mit Monotherapie (120-121,8 Tage versus 75,2-98,2 Tage). Diese Parameter haben aber keinen Einfluss auf eine Leukopenieentwicklung, sondern spiegeln wohl eher zufällige Schwankungen im Patientenkollektiv wieder. Es ist zu betonen, dass die Patienten nicht alters- oder geschlechtsgematched aus den Krankenunterlagen erhoben wurden, sondern es wurde nur darauf geachtet, Patienten mit einer möglichst vollständigen Datenlage zu ermitteln. Wahrscheinlich sind die beobachteten Geschlechts-, Alters- und Aufenthaltsunterschiede also das Ergebnis dieses unspezifischen Auswahlverfahrens.

Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie-Regimen deuten sich aber in einem anderen Bereich an. Die Medikationswechselrate unter Amitriptylin-, Doxepin- bzw. Maprotilin-Monotherapie war niedriger als in den Kombinationstherapiegruppen. Offensichtlich wurde häufiger in den Kombinationsgruppen eine oder beide Komponenten gegen andere Arzneimittel ausgetauscht, jedoch war dafür der Grund nicht die Entwicklung einer Leukopenie, sondern andere mögliche Nebenwirkungen. Welche Gründe jedoch im jeweiligen Fall den Medikamentenwechsel ausgelöst haben, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, weil diese Frage nicht Gegenstand

bei Beginn der Datenerhebung war. Es bleibt deshalb künftigen Studien überlassen, das Medikamentenwechselverhalten genauer zu dokumentieren und es enger in Beziehung u.a. zur Entwicklung von Leukopenien zu setzen.

4.4. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie ist ein Beitrag zur genaueren Untersuchung des Einflusses einer mehrmonatigen Behandlung depressiver Patienten mit Amitriptylin, Doxepin und Maprotilin alleine oder zusätzlich in Kombination mit Perazin oder Clozapin.

Obwohl eine epidemiologische Aussage hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von medikamenten-induzierten Leukopenien mit Leukozytenwerten unter 4.000/ml aus methodischen Gründen nicht möglich ist, lässt sich erkennen, dass Leukopenien unter allen genannten Arzneimitteln vorkommen. Unter der Monotherapie von Amitriptylin, Doxepin bzw. Maprotilin kommt es in 2,4%, 3,9% bzw. 2,7% der Verordnungsfälle zum Auftreten einer (oder mehrerer) Leukopeniephase(n). Wie häufig oder selten Leukopenien vor allem bei Kombinationsregimen sind, kann weder aus den eigenen Ergebnissen noch aus der Fachliteratur abgeleitet werden, denn es existieren kaum entsprechende Leukopenie-Studien oder es sind nur vereinzelte Kasuistiken publiziert worden. Man wird also weitere Studien durchführen müssen, um diese Frage exakt zu klären können. Es wäre überlegenswert, z.B. prospektiv alle Patienten, die mit den genannten Arzneimitteln in Monotherapie oder definierten Kombinationstherapie-regimen in der psychiatrischen Universitätsklinik in Tübingen behandelt wurden, auf das Auftreten einer oder mehrerer Leukopeniephasen hin zu untersuchen. Was hierbei besonders wichtig erscheint, ist der Umstand, zwischen bereits vor der antidepressiven Therapie aufgetretenen Leukopenien und während oder nach der antidepressiven Therapie sich entwickelnden Leukopenien zu unterscheiden. Die eigene Studie hatte allerdings mit dem Problem zu kämpfen, dass aufgrund von Dokumentationslücken klare zeitliche Zuordnungen gelegentlich unmöglich waren.

Was aus den Ergebnissen dieser Studie jedoch geschlossen werden kann, ist, dass die untersuchten Mono- und Kombinationstherapien gewisse, aber nicht unbedingt statistisch signifikante, Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit von mehr als einer Leuko-

penie aufweisen. Da alle eingeschlossenen Patienten definitionsgemäß mindestens eine Leukopenie haben mussten, kann ein Vor- oder Nachteil eines Therapieregimes nur anhand des Auftretens oder Fehlens weiterer, mehrfacher Leukopeniephasen beurteilt werden. Hier schnitt Maprotilin-Monotherapie am besten ab, denn hier gab es nur Patienten mit einmaliger Leukopenie und keine weiteren Leukopenien mehr. Am häufigsten fanden sich zweite oder dritte Leukopenien unter der Kombinationstherapie Doxepin+Perazin. Die Schlussfolgerung, man sollte Monotherapien deshalb bevorzugen, wenn man die Vermeidung von wiederholten Leukopenien als eines der Ziele der therapeutischen Bemühungen bestimmt, gelingt aber nur eingeschränkt. Ursache dafür ist die geringe Zahl von Patienten, auf denen diese Schlussfolgerung basiert. Unter Maprotilin-Monotherapie wurden nur 14 Patienten und unter der Doxepin+Perazin-Kombinationstherapie nur 17 Patienten behandelt. Vergleicht man den Anteil zwei- oder mehrfacher Leukopeniephasen in den mit mehr Patienten besetzten Gruppen (nämlich den Monotherapiegruppen mit Amitriptylin (n=28) und Doxepin (n=63)), so liegt dort der entsprechende Anteil bei 14,3% bzw. 20%.

Eine gesicherte Schlussfolgerung ist, dass die applizierte Gesamtdosis der eingesetzten Antidepressiva bzw. Neuroleptika offensichtlich nicht relevant mit der Stärke der Leukopenie oder deren Auftretenshäufigkeit in Zusammenhang steht, denn teilweise liegen die Applikationsmengen der Substanzen in der Kombinationstherapie noch höher als in der Monotherapie und trotzdem finden sich keine deutlichen Unterschiede der Leukozytenzahlen.

Aus den Resultaten kann, unter Berücksichtigung der methodischen Grenzen der Arbeit, ebenfalls gefolgert werden, es wohl eher an der Art der verabreichten Substanz und deren Leukopenie-Risikoprofil liegen dürfte, wie es sich auf die Patienten auswirkt. Begründet kann dies dadurch werden, dass die Medikationswechselrate unter Amitriptylin-, Doxepin- bzw. Maprotilin-Monotherapie niedriger war als in den Kombinationstherapiegruppen. Offensichtlich wurde häufiger in den Kombinationsgruppen eine oder beide Komponenten gegen andere Arzneimittel ausgetauscht, jedoch war dafür der Grund nicht die Entwicklung einer Leukopenie, sondern andere mögliche Nebenwirkungen. Diese wurden aber aus methodischen Gründen in dieser Arbeit nicht untersucht.

Es ist notwendig, weitere retrospektive aber auch prospektive Erhebungen zu initiieren, die sich mit dem Auftreten von Leukopenien oder auch anderen Blutbildveränderungen bei Patienten mit depressiven Erkrankungen unter Therapie mit Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin, Perazin oder Clozapin beschäftigen. Dies ist notwendig, um genauere Informationen über die Risiken und den Verlauf dieser medikamenteninduzierten Nebenwirkung zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Patientenkollektiv und Fragestellung: In der vorliegenden retrospektiven Aktenstudie wurden Daten von Patienten der psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen erhoben, die wegen depressiver Erkrankungen in der Zeit vom 17.08.1984 bis 20.03.1992 in stationärer Behandlung gewesen waren (Aufenthaltsdauer 90 ± 67 Tage). In die Auswertung aufgenommen wurden dabei nur die Akten jener Patienten, die unter einer antidepressiven Therapie eine oder mehrere Leukopeniephasen entwickelt hatten, jedoch vor Therapiebeginn keine Leukopenie aufgewiesen hatten. Es sollte untersucht werden, ob eine Monotherapie der Antidepressiva Amitriptylin, Doxepin bzw. Maprotilin oder einer Kombinationstherapie mit Neuroleptika (jeweils zusätzlich Perazin oder Doxepin) einen Einfluss auf Ausprägung und Dauer der Leukopeniephasen hatte.

Ergebnisse: Auswertbar waren die Akten von 149 Patienten (29,5% Männer; 70,5% Frauen; Durchschnittsalter 47,5 Jahre). Die meisten Patienten mit Kombinationstherapie hatten entweder Amitriptylin+Perazin oder Doxepin+Perazin erhalten. Die Medikationsgruppen unterschieden sich signifikant in der Geschlechts- und Alterszusammensetzung sowie der Behandlungsdauer. Dies war ein Effekt, der wahrscheinlich eher zufällig durch die Art der Aktenauswahl bedingt war. Es zeigten sich keine Unterschiede der Anfangs-, Entlassungs- und Gesamtdosis der jeweiligen Arzneimittel zwischen den Therapiegruppen. Etwas weniger häufig kam es unter alleiniger Maprotilintherapie zum Auftreten zwei- bis vierfacher Leukopeniephasen, unter Kombinationstherapie (Doxepin+Perazin) waren zusätzliche Leukopeniephasen am häufigsten. Diese Aussage beruht aber auf geringen Patientenzahlen in den genannten Therapiegruppen. Bezogen auf alle Verordnungen des Untersuchungszeitraums ergab sich, dass eine (oder mehrere) Leukopeniephasen bei einer Monotherapie mit Amitriptylin ähnlich häufig war wie unter Maprotilin-Monotherapie (2,4% bzw. 2,7%), dass jedoch unter Doxepin-Monotherapie bei 3,9% der Verordnungen eine (oder mehrere) Leukopeniephasen auftraten. Die Leukozytenzahlen während und nach der ersten Leukopenie hingegen unterschieden sich nicht zwischen den Therapiegruppen. Die Erholungsrate der Patienten war aber tendenziell höher bei Kombinationsregimen und niedriger bei Monotherapie, obwohl in den Kombinationsregimen die durchschnittlich applizierte Gesamtdosis höher war.

Schlussfolgerungen: Aus dieser Studie kann aus methodischen Gründen nur eingeschränkt auf die Inzidenz von Leukopenien unter der genannten Medikation geschlossen werden (nämlich nur bei Monotherapien, nicht bei Kombinationstherapien). Es liegt aber auf der Hand, dass die Stärke der ermittelten Leukopeniephasen (gemessen anhand der Leukozytenzahl und der Dauer der Leukopeniephase) nicht von der Durchführung einer Mono- oder Kombinationstherapie, sondern vom arzneimittel-typischen Leukopenie-Risiko abhängt. Indirekt kann dies aus der zwischen Mono- und Kombinationstherapie-Gruppen unterschiedlichen Medikamentenwechselraten geschlossen werden. Unter Monotherapie mit Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin wurde das Arzneimittel deutlich seltener gewechselt als unter Kombinationstherapie.

Fazit: Die aktuellen Studienlage im Bereich der Nebenwirkung "Leukopenie" legt nahe, weitere retrospektive aber auch prospektive Erhebungen zu initiieren, die sich mit dem Auftreten von Leukopenien oder auch anderen Blutbildveränderungen bei Patienten mit depressiven Erkrankungen unter Therapie mit Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin, Perazin oder Clozapin beschäftigen. Dies ist notwendig, um genauere Informationen über die Risiken und den Verlauf dieser medikamenteninduzierten Nebenwirkung zu erhalten.

6. Literaturverzeichnis

1. AKH-Consilium (2005): Blutbildveränderungen, Leukopenie.
<http://www.akh-consilium.at/daten/blutbildveraenderungen.html>, vom 03.08.2005
2. Angst J (1992): Epidemiology of depression. *Psychopharmacol* 106 (Suppl.): 72-74
3. Boyd JH, Weissman MM (1981): Epidemiology of affective disorders: a reexamination and future directions. *Arch Gen Psychiatr* 38: 1039-1046
4. Ebel H, Beichert K (2002): Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin. *Dt Ärztebl* 99: 102-107
5. Fachinformation Clozapin (2003): Leponex^(R). Novartis Pharma, März 2003
6. Fachinformation Doxepin (2005): Doxepin-ratiopharm^(R). Ratiopharm GmbH, Januar 2005
7. Fachinformation Maprotilin (2000): Maprotilin-ratiopharm^(R). Ratiopharm GmbH, Februar 2000
8. Fachinformation Saroten (2004): Saroten^(R) Tabs 50 mg. Bayer, Februar 2004
9. Fachinformation Taxilan (2005): Taxilan^(R). Landbeck GmbH, Januar 2005
10. Fawcett J, Kravitz HM (1983): Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatr* 44 (8, pt 2): 8-11
11. Freisleder FJ, Schmauß M (1996): Venlafaxin. Stellenwert in der psychiatrischen Pharmakologie. *Psychopharmakother* 3: 152-157
12. Gaertner HJ, Fischer E, Hoss J (1989): Side effects of clozapine. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 97-100
13. Gerlach J, Jorgensen EO, Peacock L (1989): Long-term experience with clozapine in Denmark: research and clinical practice. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 92-96
14. Grohmann R, Rüter E, Sassim N, Schmidt LG (1989a): Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 101-104
15. Grohmann R, Schmidt LG, Spieß-Kiefer C, Rüter E (1989b): Agranulocytosis and significant leucopenia with neuroleptic drugs: results from the AMÜP program. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 109-112

16. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, Berger M, Rütger E (2001): Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled double-blind polysomnographic study. *J Clin Psychiatry* 62: 453-463
17. Hayes PE, Kristoff CA (1986): Adverse reactions to five new antidepressants. *Clin Pharm* 5: 471-580
18. Hippus H: The history of clozapine. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 3-5
19. Hörner W, Ehninger G, Gaertner HJ (1985): Perazininduzierte Agranulozytose - Fallbericht und Diskussion. *Psychiat Prax* 12: 23-24
20. Hofmann V, Riess W, Descoudres C, Studer H (1980): Zur Frage der Hämoperfusion bei Vergiftungen: Unwirksamkeit bei Maprotilin-Intoxikation. *Schweiz Med Wschr* 110: 291-294
21. Holden C (1991): Depression: the news isn't depressing. *Science* 254: 1450-1452
22. Huber G (1999): *Psychiatrie. Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte.* Schattauer Verlag, Stuttgart, 180-187
23. Inman WHW (1988): Blood disorders and suicide in patients taking Minanserin or Amitriptyline. *Lancet* II: 90-92
24. Johnson N, Copeland GP, Clarke SW (1976): Severe neutropenia and urticaria with antidepressant therapy. *Lancet* II: 1357
25. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, Clozaril Collaborative Study Group (1989): Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: results of a US multi-center trial. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 60-63
26. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M (1993): Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatr* 150: 734-741
27. König F, Stumpp W, Wolfersdorf M, Leibfarth M, Fuchs G, Kaschka WP (1995): Course of idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) after treatment with maprotiline. *Nervenarzt* 66: 60-65
28. Krupp P, Barnes B (1989): Leponex - associated granulocytopenia: a review of the situation. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 118-121
29. Kuhn (1957): zitiert nach Freisleder FJ, Schmauß M (1996): Venlafaxin. Stellenwert in der psychiatrischen Pharmakologie. *Psychopharmakother* 3: 152-157
30. Kuhs H (1990): *Depression und Angst. Psychopathologische Untersuchungen des Angsterlebens melancholischer und neurotischer Kranker.* Springer Verlag, Berlin

31. Kupfer DJ (1994): Recurrent depression: Prevention of a lifelong disorder. *Postgrad Med* 14: 29-35
32. Lepine JP, Gastpar M, Mendlewitz J, Tylee AT (1997): Depression in the community: the first pan-european study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 12: 19-29
33. Leppig M, Bosch B, Naber D, Hippus H (1989): Clozapine in the treatment of 121 out-patients. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 77-79
34. Linden M, Maier W, Achberger M, Herr R, Helmchen H, Benkert D (1996): Psychische Erkrankungen und ihre Behandlung in Allgemeinarztpraxen in Deutschland: Ergebnisse aus einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO). *Nervenarzt* 67: 205-215
35. Lindström LH: A retrospective study on the long-term efficacy of clozapine in 96 schizophrenic and schizoaffective patients during a 13-year period. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 84-86
36. Marneros A (1999): *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen*. Thieme Verlag, Stuttgart
37. Mendlewicz J (1995): Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 10 (Suppl.2): 5-13
38. Merikangas KR, Wicki W, Angst J (1994): Heterogeneity of depression. *Br J Psychiatry* 33: 25-36
39. Möller HJ (2000): *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. G. Thieme Verlag, Stuttgart
40. Möller HJ, Kasper S, Müller H, Kissling W, Fuger J, Ruhrmann S (1995): A controlled study of the efficacy and safety of Minanserin and Amitriptyline in depressive inpatients. *Pharmacopsychiat* 28: 249-252
41. Möllering M (1988): Perazininduzierte Agranulozytose - Fallbericht. *Z Kinder-Jugendpsychiat* 16: 27-30
42. Morris JB, Beck AT (1974): The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958-1972). *Arch Gen Psychiatry* 30: 667-674
43. Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H (1989): Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia - a retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacology* 99 (Suppl.): 73-76
44. Nierenberg AA, Cole JO (1991): Antidepressant adverse drug reactions. *J Clin Psychiatr* 52 (Suppl.): 40-47

45. Nixon DD (1972): Thrombocytopenia following doxepin treatment. *J Am Med Assoc* 220: 418
46. Prange AJ, Wilson IC, Lynn CW (1974): L-tryptophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. *Arch Gen Psychiatr* 30: 56-62
47. Ream SC, Karr RO (1982): Neutropenia associated with maprotiline. *J Am Med Assoc* 248: 871
48. Regier DA, Boyd JH, Burke JD (1988): One-month prevalence of mental disorders in the United States based on five epidemiological catchment area sites. *Arch Gen Psychiatr* 45: 977-986
49. Richelson E (1991): Biological basis of depression and therapeutic relevance. *J Clin Psychiatr* 52 (Suppl.): 4-10
50. Ruppe A (1996): *Langzeitverlauf von Depressionen*. Roderer Verlag, Regensburg
51. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU (1996): Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry* 30 (Suppl.): 38-43
52. Settle EC (1992): Antidepressant side effects: issues and options. *J Clin Psychiatr Monogr* 10: 48-61
53. Small GW (1991): Recognition and treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatr* 52 (Suppl.): 11-22
54. Tascher T (1965): Statistisches über die Melancholie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 33: 35-36
55. Tölle R (1999): *Psychiatrie*. Springer Verlag, Berlin
56. Trenckmann U (2000): *Gemütsleiden - Diagnostik und Therapie affektiver Störungen*. Uni-Med Verlag, Bremen, 1. Aufl.
57. Tylee AT, Freeling P, Kerry S (1993): Why do general practitioners recognize major depression in one woman patient yet miss it in another. *Br J Gen Pract* 3: 327-330
58. Üstün TB, Sartorius N (1995): *Mental health in general health care across the world. An international study*. J. Wiley & Sons, New York
59. Vie J, Baruk H (1990): *Geschichte der Psychiatrie*. In: Toellner R (Hrsg.): *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Andreas & Andreas Verlag, Salzburg, Band 4, 1945-1965

60. Winokur G, Morrison J (1973): The IOWA 500: Follow-up of 225 depressives. *Br J Psychiatr* 123: 543-548
61. Wittchen HU, Schuster P, Pfister H, Müller N, Storz S, Isensee B (1999a): Depressionen in der Allgemeinbevölkerung - schlecht erkannt und selten behandelt. *Nervenheilkunde* 18: 202-209
62. Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Schmidt-kunz B (1999b): Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland - Erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". *Gesundheitswesen* 61: 216-222
63. Wittchen HU, Höfler M, Meister W (2000): Depressiven in der Allgemeinarztpraxis. Die bundesweite Depressionsstudie. Schattauer Verlag, Stuttgart
64. Wolf B, Conradt M, Grohmann R, Rüther E, Witzgall H, Londong V (1989): A case of immune complex hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure associated with doxepin use. *J Clin Psychiatry* 50: 99-100

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. J. Gärtner für die Überlassung des Themas und seine Bereitschaft, bei ihm promovieren zu dürfen, sowie für seine stets wohlmeinende und sachliche Kritik während der Erstellung der Studie.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Ines Gärtner möchte ich posthum für ihre Betreuung meiner Studie und für ihre damalige moralische und freundliche Unterstützung an dieser Stelle herzlich danken.

Meiner Ehefrau möchte ich für ihre moralische und familiäre Unterstützung während der Erstellungsphase der Arbeit danken.

Lebenslauf**Angaben zur Person:**

Name: Shirkhani
 Vorname: Masood
 Geburtsdatum: 16.12.1965
 Geburtsort: Teheran, Iran
 Staatsangehörigkeit: persisch
 Familienstand: verheiratet

Schulischer Werdegang:

1973-1977 Besuch der Grundschule in Teheran
 1977-1980 Besuch der Mittelstufe in Teheran
 1980-1984 Besuch der gymnasialen Oberstufe des Shahid-Mofateh-Gymnasiums in Teheran
 Juni 1984 Abitur

Wehrdienst/Ausbildung:

1985-1987 Wehrdienst im Iran
 1987-1989 Vorbereitung auf die interuniversitäre Aufnahmeprüfung
 1988-1989 Aufnahme des Krankenpflegestudiums an der Shahid-Beheshti-Universität zu Teheran
 1988-1989 Besuch der deutschen Sprachschule in Teheran
 09.1989 Ausreise aus dem Iran
 1989-1990 Besuch einer neunmonatigen Sprachschule (B.S.I.) in Berlin
 1990-1991 Aufnahme zum Studienkolleg in Münster, Besuch des zweisemestrigen Studienkollegs in Münster und Abschlussprüfung des Studienkollegs

Medizinstudium und berufliche Tätigkeit:

0.1.10.1991 - 31.03. 2000 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
 17. Mai 2000 Ärztliche Prüfung (III. Staatsexamen)
 01.08.2000 - 31.01.2002 Arzt im Praktikum an der Klinik für Augenheilkunde des Klinikums Saarbrücken, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes
 seit 01.04.2002 Assistenzarzt in der Augenklinik des städtischen Klinikums Görlitz
 seit 01.01.2007 Facharzt für Augenheilkunde in der Augenklinik des städtischen Klinikums Görlitz