

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs (Gesamtkollektiv)

##### 3.1.1. Geschlecht und Altersverteilung:

Das Gesamtpatientenkollektiv umfasste insgesamt 212 Fälle. Davon waren 138 weiblich (65,1 %) und 73 männlich (34,4%). Für einen Patienten gab es keine Angabe bezüglich des Geschlechts, aus der Codierung seines Meldebogens konnte dieses nicht bestimmt werden.

Das Durchschnittsalter der 212 Patienten lag zum Zeitpunkt der Blutbildschädigung bei 59,5 Jahren, wobei der jüngste Patient 16 und der älteste 90 Jahre alt war bei einer Standardabweichung von 18,6. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 57,6 Jahren mit einem Minimum bei 16 Jahren und einem Maximum bei 86 Jahren (Standardabweichung 20,2). Bei den Frauen lag das Durchschnittsalter bei 60,8 Jahren, wobei die jüngste Patientin 19, die älteste 90 Jahre alt war. Die Standardabweichung lag bei 17,0.

Die Altersverteilung wird in Abbildung 3.1. wiedergegeben. Tabelle 3.1. zeigt einen Überblick über statistische Eckdaten im Hinblick auf das Alter im Gesamtkollektiv und für die Kontrollgruppe.

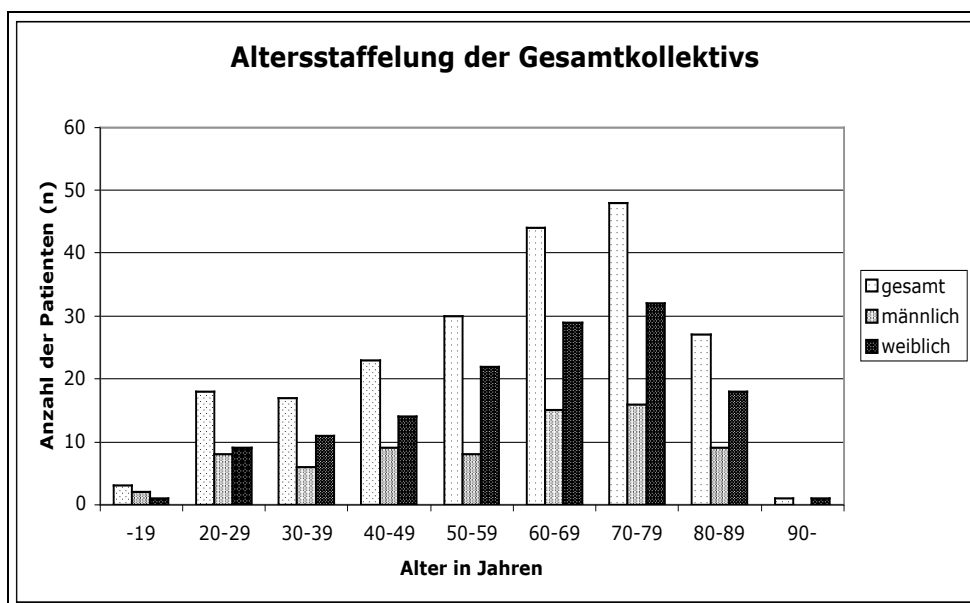


Abbildung 3.1: Alters- und Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

Patientenkollektiv/Alter in Jahren	Gesamt (Gesamt/ Männer/Frauen)	Kontrollen (Gesamt/ Männer/Frauen)
Maximum	90/84/83	82/82/56
Minimum	16/16/19	19/19/20
Mean	59,6/47,5/53,4	35,0/34,1/35,8
SD	18,6/20,2/17,0	10,8/12,6/8,6

Tabelle 3.1.: Statistische Eckdaten der Altersverteilung des Gesamtkollektivs und der Kontrollen

### 3.1.2. Komedikationen

34 der Patienten (16,0%) nahmen ein Medikament, 41 Patienten (19,3%) zwei Medikamente, 42 der Patienten (19,8%) drei und 36 der Patienten (17,0%) vier oder mehr Medikamente zum Zeitpunkt des Auftretens der Agranulozytose ein. 59 der Patienten (27,8%) nahmen keine weiteren Medikamente ein. Der Median bei der Einnahme zusätzlicher Medikamente lag bei 2 Medikamenten.

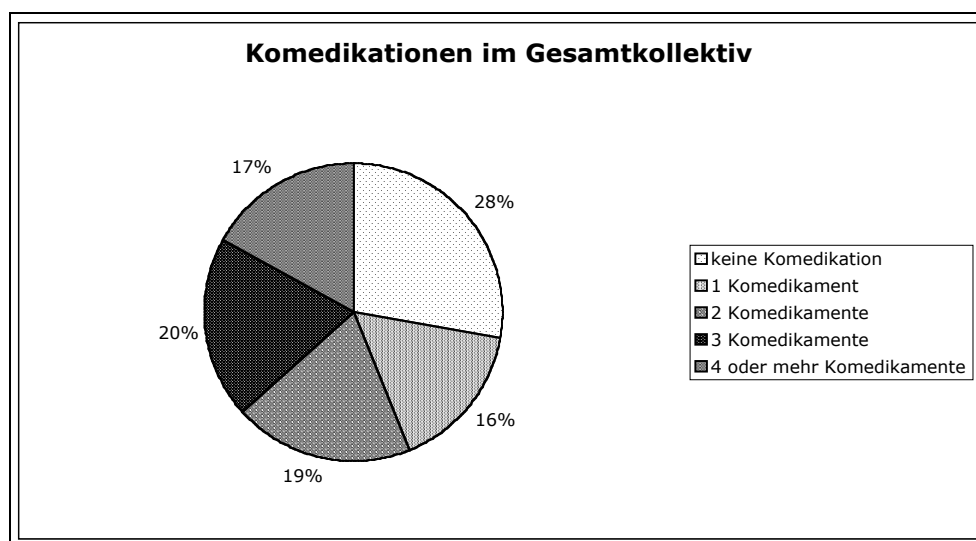


Abbildung 3.2.: Einnahme von weiteren Medikamenten

84 der Patienten (39,7%) nahmen zusätzlich zu der jeweils untersuchten Substanz weitere potentiell myelotoxische Substanzen ein. 53 Patienten (25%) nahmen nur eine, 22 der Patienten (10,3%) nahmen zwei, 8 Patienten (0,4%) nahmen drei und nur ein Patient nahm vier potentiell myelotoxische Substanzen ein. 128 der Patienten (60,3%) nahmen keinerlei myelotoxischen Medikamente zu sich. Im Höchstfall wurden vier möglicherweise blutbildschädigende Medikamente eingenommen.

Als potentiell myelotoxisch wurden solche Medikamente erachtet, bei denen in der Roten Liste (ROTE LISTE® Buch 2005, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland) ein entsprechender Eintrag zu finden ist. Die potentiell myelotoxischen Begleitmedikamente kamen aus der Gruppe der Antikoagulantien (Ticlopidin), Neuroleptika (Melperon, Flupenthixol, Neurocil, Perazin, Levomepromazin), der Antiepileptika (Carbamazepin), der Antidepressiva (Amitryptilin, Mirtazapin, Mianserin, Trimipramin), der nicht-steroidalen Anti-Rheumatika (Diclofenac), der Thyreostatika (Thiamazol), der ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril), der Antibiotika (Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Ciprofloxazin), der Protonenpumpenblocker (Omeprazol), der Gichttherapeutika (Allopurinol) und der Diuretika (Furosemid).

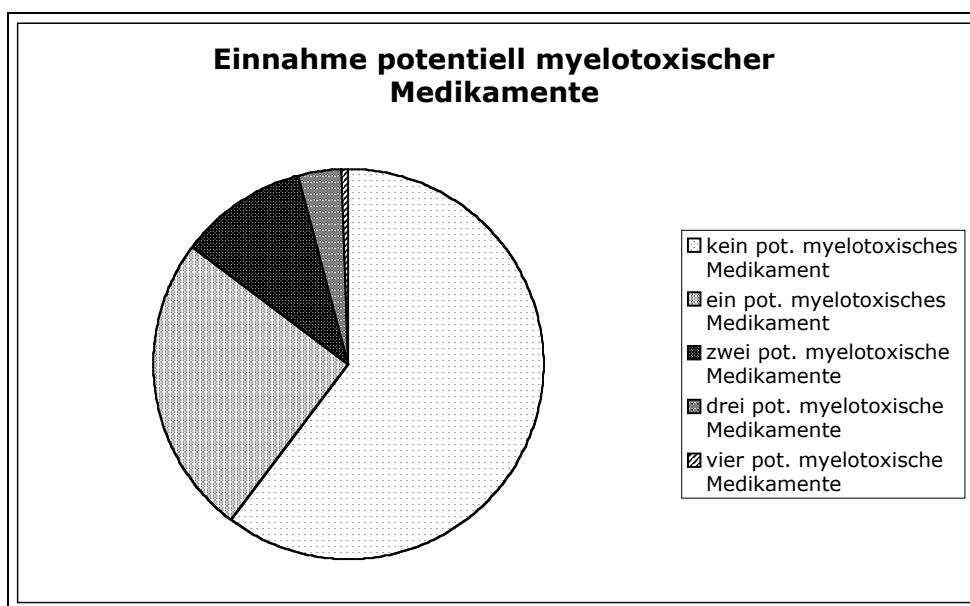


Abbildung 3.3.: Einnahme weiterer potentiell myelotoxischer Medikamente

### 3.1.3. Verlauf der Blutbildschädigung

Bei 155 der Fälle (82%) trat die Agranulozytose innerhalb der ersten 12 Wochen auf. 34 der Fälle (16,0%) traten erst nach 12 Wochen auf. In neun Fällen (4,2%) kam es erst nach 54 Wochen zum Auftreten einer Agranulozytose.

Nach Tukey<sup>1</sup> (1970) können Ausreißer in einem Kollektiv berechnet und identifiziert werden.

Identifiziert man auf diese Weise die Ausreißer und exkludiert diese, so trat die Agranulozytose durchschnittlich nach 41 Tagen (Männer 38,0/ Frauen 43,4 Tage) auf, der Median liegt dann bei 37 Tagen (Männer 32,5/ Frauen 41 Tage). Die Ausreißer werden bei der Beschreibung der jeweiligen Kollektive gesondert exemplarisch charakterisiert.

<sup>1</sup> (Interquartildistanz \* 1,5) + obere/untere Quartile berechnet die sogenannte innere Eingrenzung, Werte die darüber liegen werden als Ausreißer bezeichnet)

Patientenkollektiv/ Auftreten der Agranulozytose in d	Gesamtkollektiv (Gesamt/Männer/Frauen)
Maximum	3512/3512/800
Minimum	1/1/3
Durchschnitt	89,4/117/75
Standardabweichung	271,5/441,2/103,9

Tabelle 3.2: Auftreten der Agranulozytose nach Ersteinnahme der Medikation im Gesamtkollektiv

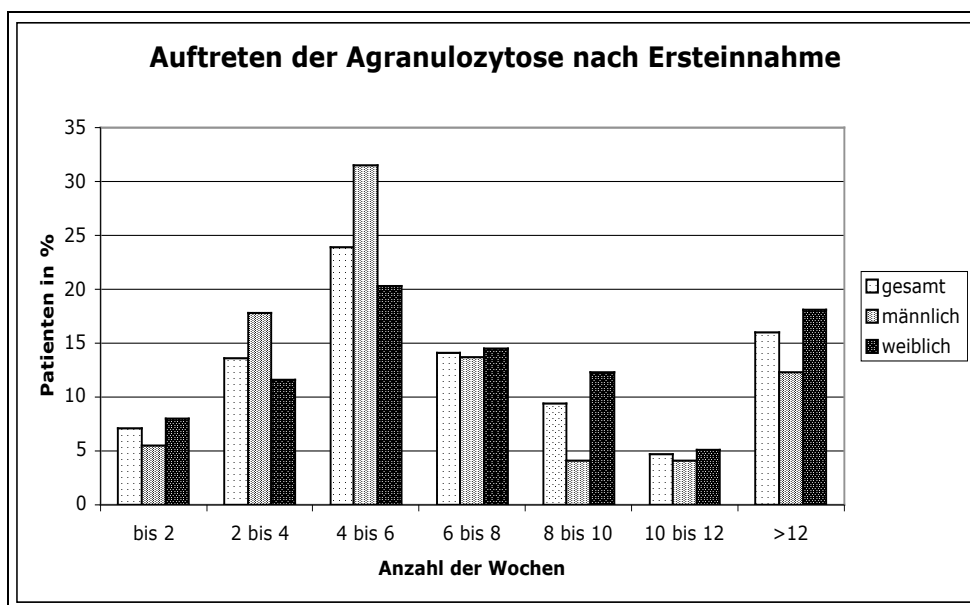


Abbildung 3.4.: Auftreten der Agranulozytose in Wochen nach Ersteinnahme der Medikation

### 3.1.3.1. Befunde im Differentialblutbild

Zum Zeitpunkt der Agranulozytose lag die durchschnittliche Leukozytenzahl bei  $1.342/\text{mm}^3$  mit einem Median von  $1.100/\text{mm}^3$ . Die niedrigste Leukozytenzahl zeigte ein Patient mit  $100/\text{mm}^3$ , die höchste lag bei  $7.100/\text{mm}^3$ . Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten lag durchschnittlich bei  $82/\text{mm}^3$  mit einem Median von  $14/\text{mm}^3$ . Maximal wurden  $780/\text{mm}^3$  (in diesem Fall lag die Anzahl der Leukozyten unter  $1.500/\text{mm}^3$ , siehe 2.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien) und minimal  $0/\text{mm}^3$  gemessen. Die Lymphozytenzahl lag im Durchschnitt bei  $1.140/\text{mm}^3$  (Median  $962/\text{mm}^3$ ). Die Anzahl lag bei minimal  $25/\text{mm}^3$  und maximal  $4860/\text{mm}^3$ . Die Hämoglobinkonzentration lag bei durchschnittlich  $10,7 \text{ mg/dl}$  (Median  $10,7 \text{ mg/dl}$ ). Sie lag zwischen  $2,3 \text{ mg/dl}$  und  $14,4 \text{ mg/dl}$ , die Anzahl der Thrombozyten zum Zeitpunkt der Blutbildschädigung lag bei durchschnittlich  $203.226/\text{mm}^3$  (Median  $188.000/\text{mm}^3$ ). Der Minimalwert lag bei  $3.000/\text{mm}^3$ , der Maximalwert bei  $708.000/\text{mm}^3$ . Die durchschnittlichen Größen der Blutbestandteile werden in Tabelle 3.3. wiedergegeben. Der Verlauf der

durchschnittlichen Leukozyten- und Granulozytenzahlen im Verlauf von einer und zwei Wochen vor und nach Auftreten der Agranulozytose wird in Abbildung 3.5. graphisch dargestellt.

Leukozyten	1.342/mm <sup>3</sup>
Neutrophile Granulozyten	82/mm <sup>3</sup>
Lymphozyten	1.140/mm <sup>3</sup>
Thrombozyten	203.226/mm <sup>3</sup>
Hämoglobin	10,7 mg/dl

Tabelle 3.3.: Übersicht über die Durchschnittskonzentrationen der Blutbestandteile zum Zeitpunkt der Agranulozytose:

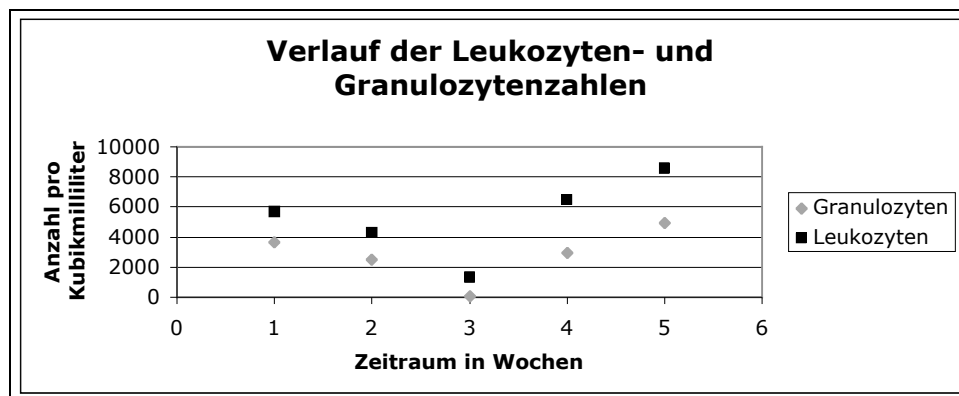


Abbildung 3.5.: Verlauf der Granulozyten- und Leukozytenzahlen im Gesamtkollektiv

### 3.2. Beschreibung der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen.

#### 3.2.1. Geschlechts- und Altersverteilung

Das Patientenkollektiv der Psychopharmaka- induzierten Agranulozytosen umfasste 97 Fälle mit 60 Frauen (61,9 %) und 37 Männern (38,1 %).

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 50,9 Jahren. Der älteste Patient war 84 Jahre alt, der Jüngste 16 Jahre. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 47,5 Jahren mit einem Minimum von 16 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 53,4 Jahren mit einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 83 Jahren.

Die statistischen Eckdaten werden in der Tabelle 3.4. und der Folgenden Darstellung (Abbildung 3.6.) wiedergegeben.

Psychopharmakakollektiv/Alter in Jahren	Psychopharmaka - Gesamt	Psychopharmaka – Männer	Psychopharmaka – Frauen
Maximum	84	84	83
Minimum	16	16	19
Mean	50,9	47,5	53,4
SD	18,5	20,2	17

Tabelle 3.4.: Statistische Eckdaten der Altersverteilung des Gesamtkollektivs und der einzelnen Substanzklassen

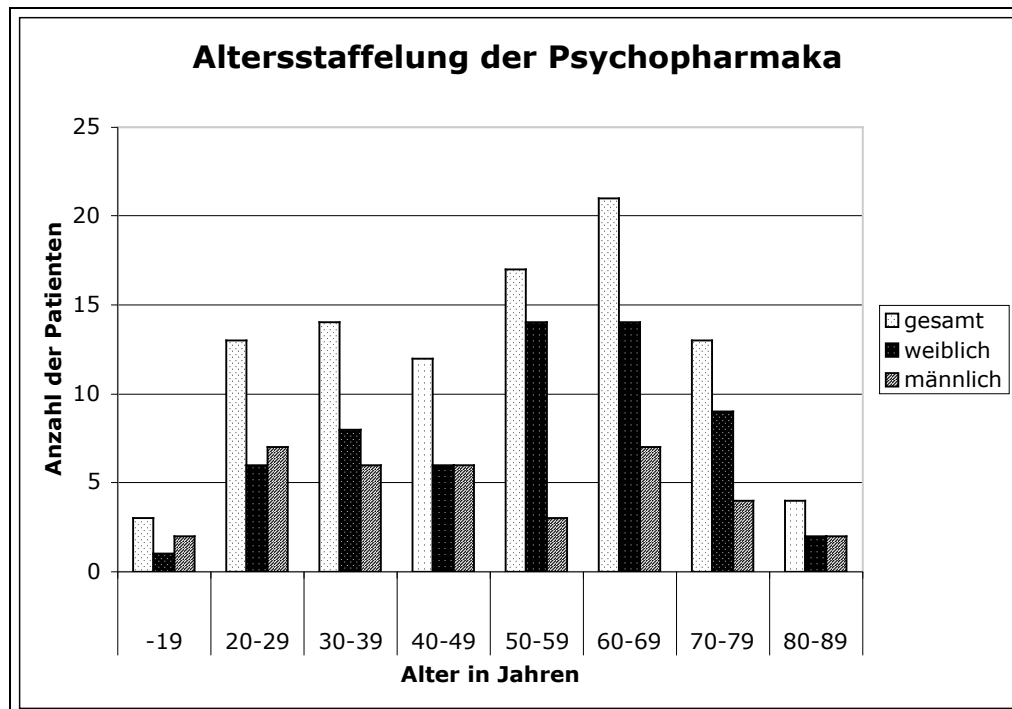


Abbildung 3.6.: Geschlechterbezogene Altersverteilung im Psychopharmakakollektiv

### 3.2.2. Pharmakotherapie mit Clozapin und anderen Psychopharmaka

Der größte Teil des Psychopharmakakollektivs (n=73, 74,5%) wurde mit Clozapin in einer Dosis von 12,5 mg bis 600 mg (Median 280mg) behandelt.

#### 3.2.2.1. Komedikationen

Begleitend zu dem jeweiligen Psychopharmakon nahmen 20 der Patienten (20,4%) ein zusätzliches Medikament ein, 22 Patienten (22,5%) nahmen zwei, 19 Patienten (19,4%) nahmen drei, und 8 der Patienten (8,2%) nahmen vier Begleitmedikamente zum Zeitpunkt der Blutbildschädigung ein. 29 Patienten (29,6%) erhielten eine Monotherapie. In Abbildung 3.7. werden diese Werte graphisch dargestellt. Weitere statistische Eckdaten werden in Tabelle 3.2. aufgeführt.

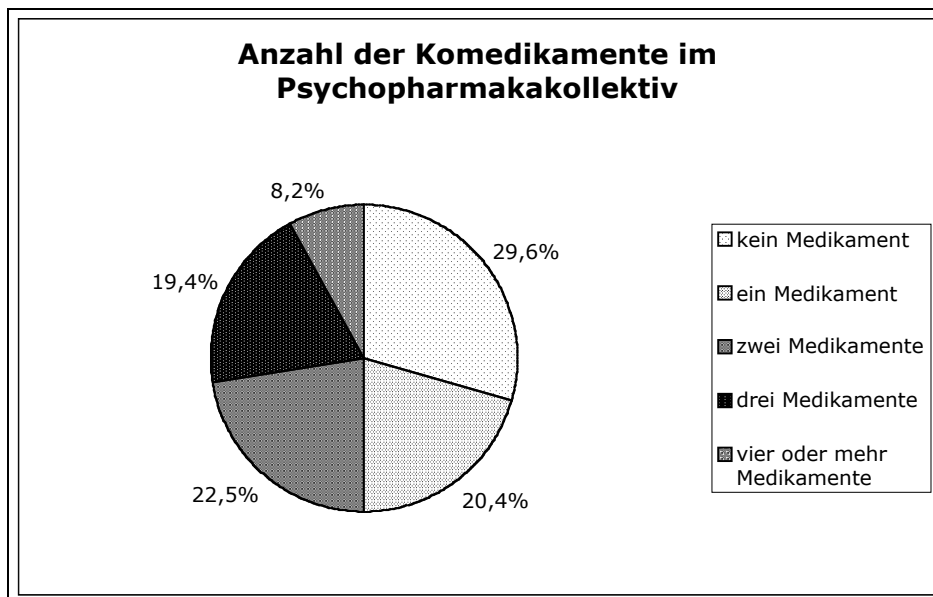


Abbildung 3.7.: Begleitmedikation im Psychopharmakakollektiv

Insgesamt 51 der Patienten (52%) nahmen zusätzlich zu dem jeweiligen Psychopharmakon mindestens ein weiteres potentiell myelotoxisches Medikament ein, 26 der Patienten (26,5%) des Kollektivs nahmen ein, 16 Patienten (16,3%) nahmen zwei, 8 Patienten (8,2%) nahmen drei und nur ein Patient (1%) nahm vier potentiell blutbildschädigende Medikamente ein. Insgesamt 47 Patienten (48,0%) erhielten keine weiteren myelotoxischen Medikamente. Die graphische Darstellung dieser Werte findet sich in Abbildung 3.8., weitere statistische Eckdaten werden in Tabelle 3.2. aufgeführt.

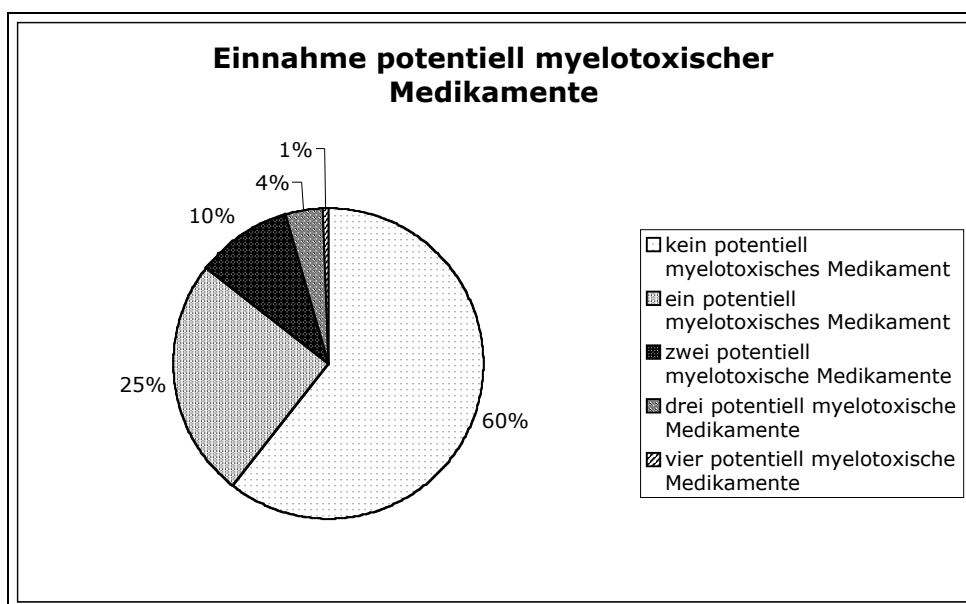


Abbildung 3.8.: Potentiell myelotoxische Begleitmedikation

### 3.2.3. Verlauf der Blutbildschädigung im Psychopharmakakollektiv

Bei insgesamt 84 Patienten wurden in den Meldebögen Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens der Agranulozytose nach Ersteinnahme der Medikation gemacht. 61 (72,6%) der Psychopharmaka-induzierten Agranulozytosen traten innerhalb der ersten 12 Wochen nach Ersteinnahme der Medikation auf.

Die klinischen Eckdaten bezüglich der Einnahmedauer der verschiedenen Psychopharmaka bis zum Auftreten der Agranulozytose werden in Tabelle 3.5. wiedergegeben. Die dort aufgeführten Werte werden graphisch in Abbildung 3.9. wiedergegeben.

Auftreten der Agranulozytose in d	Psychopharmaka – Gesamt	Psychopharmaka – Männer	Psychopharmaka - Frauen
Maximum	3512	3512	500
Minimum	1	1	7
Durchschnitt	138,6	210,9	98,4
Standardabweichung	392,7	642	106,6

Tabelle 3.5.: Auftreten der Agranulozytose nach Ersteinnahme der Medikation im Psychopharmakakollektiv

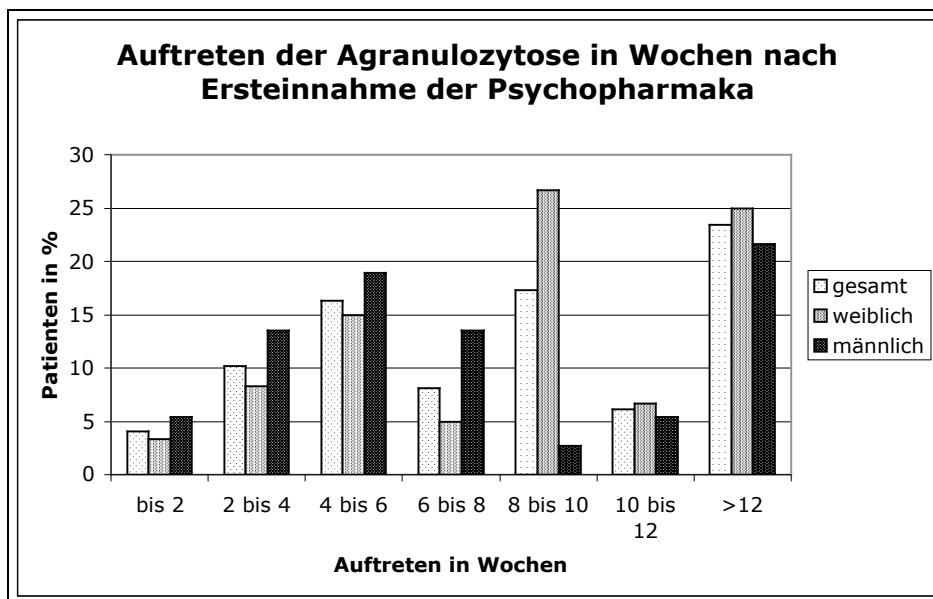


Abbildung 3.9.: Auftreten der Agranulozytose in Wochen nach Ersteinnahme

Zur weiteren Beurteilung der in diesem Kontext stark streuenden Daten wurden nach Tukey die Ausreißer bestimmt. Dieses sind alle Werte, die über 185 Tagen liegen, insgesamt 11 Fälle wurden so als Ausreißer identifiziert.

Drei dieser Extremfälle sollen im Folgenden detailliert beschrieben werden:



#### Fall #18

Geschlecht: männlich; Alter 38 Jahre; Größe 175 cm; Gewicht 68 kg; Grunderkrankung: Affektive Psychose; Begleiterkrankungen: Z. n. Nephrektomie rechts im Kindesalter und rezidivierende Harnwegsinfekte; Psychopharmakotherapie mit Clozapin; Clozapindosis: 400mg/d; Dauer der Clozapineinnahme 3500 Tage; Komedikationen: Carbamazepin seit 5 Jahren, Perphenazin seit 14 Tagen (Perphenazin wurde ohne Unterbrechung während der Agranulozytose und nach Wiederherstellung des weißen Blutbildes als Depot-Präparat gegeben), Lithiumcarbonat seit 9 Jahren, Molsidomin seit 15 Tagen; Raucher; keine Infektzeichen zum Zeitpunkt der Agranulozytose; Dauer der Agranulozytose: 28 Tage mit anschließender Wiederherstellung des Gesundheitszustandes.

#### Fall #43

Geschlecht: männlich; Alter: 35 Jahre; Größe 180 cm; Gewicht 80 kg; Grunderkrankung: Schizophrene Psychose; keine Begleiterkrankungen. Psychopharmakotherapie mit Clozapin; Clozapindosis 225 mg/d; Dauer der Clozapineinnahme 735 Tage; Komedikationen: Chlorprothixen und Thioridazin seit Jahren; Nichtraucher; Infektzeichen zum Zeitpunkt der Agranulozytose: Fieber; zwei Tage nach der Diagnose einer Agranulozytose starb der Patient bei steigenden Temperaturen unter dem Bild einer kardialen elektromechanischen Entkoppelung.

#### Fall #88

Geschlecht: weiblich; Alter 69 Jahre; Größe 160; Gewicht 62 kg; Grunderkrankung: Morbus Alzheimer; Begleiterkrankungen: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Zustand nach TIA. Psychopharmakotherapie mit Protactyl; Dosis 350 - 450 mg/d; Dauer der Einnahme etwa 365 Tage; Komedikationen: Pidilat retard 20 mg, ASS 100 mg; Nichtraucher; Infektzeichen zum Zeitpunkt der Agranulozytose Fieber und Stomatitis. Bei Diagnosestellung erfolgte eine Umkehrisolierung mit antibiotischer Therapie, zunächst mit Zinnat, dann, bei Non-Response Augmentation mit Refobacin. Des Weiteren Therapie mit GCSF (30 mg Neupogen s.c.). Nach sechs Tagen erneute Bildung von Granulozyten, Wiederherstellung des Gesundheitszustandes nach 14 Tagen.

Exkludiert man die 11 Extremfälle, so erhält man für das durchschnittliche Auftreten der Agranulozytose nach Ersteinnahme des jeweiligen Psychopharmakons einen Wert von 57,5 Tagen, die Standardabweichung liegt bei 38,0 und die oberen beziehungsweise unteren 95%

liegen bei 66,3 und 48,6 Tagen. Die Varianz reicht von minimal einem Tag bis maximal 180 Tagen. Der Median liegt dann bei 54 Tagen, die Quartilen bei 31 und 72 Tagen.

Bei Männern besteht eine Zeitspanne von einem bis zu 131 Tagen, bei einem Median von 41. Durchschnittlich tritt die Agranulozytose nach 49 Tagen auf bei einer Standardabweichung von 33,6.

Bei den weiblichen Patienten trat die Agranulozytose frühestens nach 7 Tagen und spätestens nach 180 Tagen auf bei einem Median von 58 Tagen. Durchschnittlich trat die Agranulozytose nach 62 Tagen auf; die Standardabweichung liegt bei 39,8.

### 3.3. Beschreibung der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen

#### 3.3.1. Geschlecht und Altersverteilung

Das Patientenkollektiv der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen umfasste 30 Männer (50%) und 30 Frauen (50%).

Das Durchschnittsalter der 60 Patienten zum Zeitpunkt der Blutbildschädigung lag bei 70,9 Jahren. Der jüngste Patient war 25 Jahre alt, der älteste 90 Jahre. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 70,3 Jahren mit einem Minimum von 46 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 71,6 Jahren mit einem Minimum von 25 Jahren und einem Maximum von 90 Jahren.

Wichtige statistische Eckdaten zur Beschreibung der Geschlechts- und Altersverteilung werden in Tabelle 3.6. wiedergegeben. Die graphische Darstellung dieser Daten ist der Abbildung 3.10. zu entnehmen.

<b>Ticlopidin-kollektiv/Alter in Jahren</b>	<b>Ticlopidin - Gesamt</b>	<b>Ticlopidin - Männer</b>	<b>Ticlopidin - Frauen</b>
Maximum	90	85	90
Minimum	25	46	25
Mean	79,9	70,3	71,6
SD	12	10,4	13,6

Tabelle 3.6.: Statistische Eckdaten der Altersverteilung im Ticlopidinkollektiv

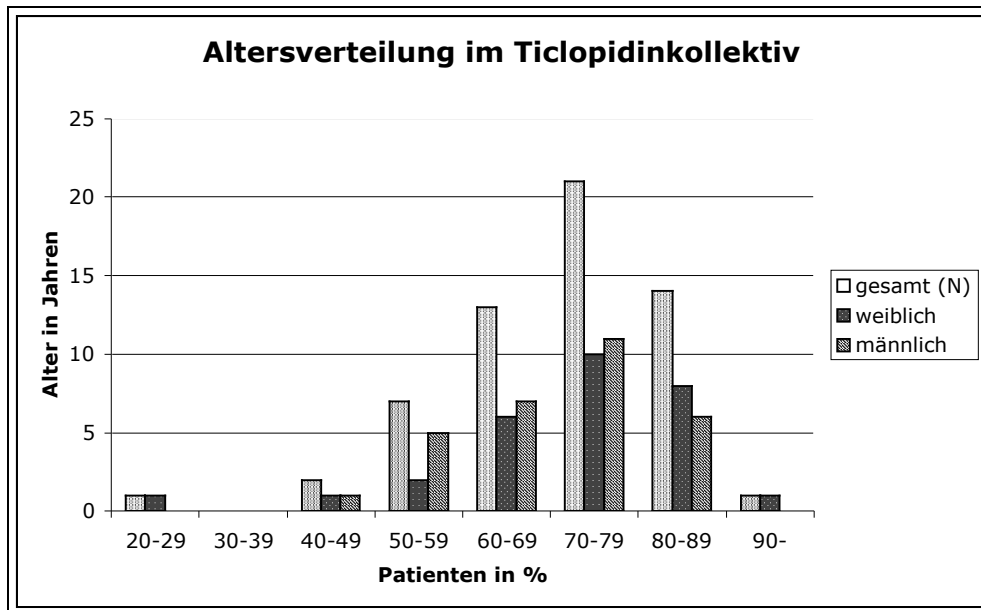


Abbildung 3.10.: Altersverteilung im Ticlopidinkollektiv

### 3.3.2. Pharmakotherapie mit Ticlopidin

Ticlopidin wurde in einer Dosisbreite von minimal 250 mg/Tag und maximal 750 mg/Tag gegeben. Der Median lag bei 500 mg, die durchschnittliche Tagesdosis betrug 489,8 mg.

#### 3.3.2.1. Komedikationen

Begleitend zum Ticlopidin nahmen sechs der Patienten (10%) ein zusätzliches Medikament ein, 13 Patienten (21,7%) mindestens zwei, 10 Patienten (16,7%) mindestens drei, sechs (10%) mindestens vier und 17 der Patienten (18,3%) nahmen 5 oder mehr Begleitmedikamente zum Zeitpunkt der Blutbildschädigung ein. Eine Ticlopidin-Monotherapie erhielten 14 der Patienten (23,3%).

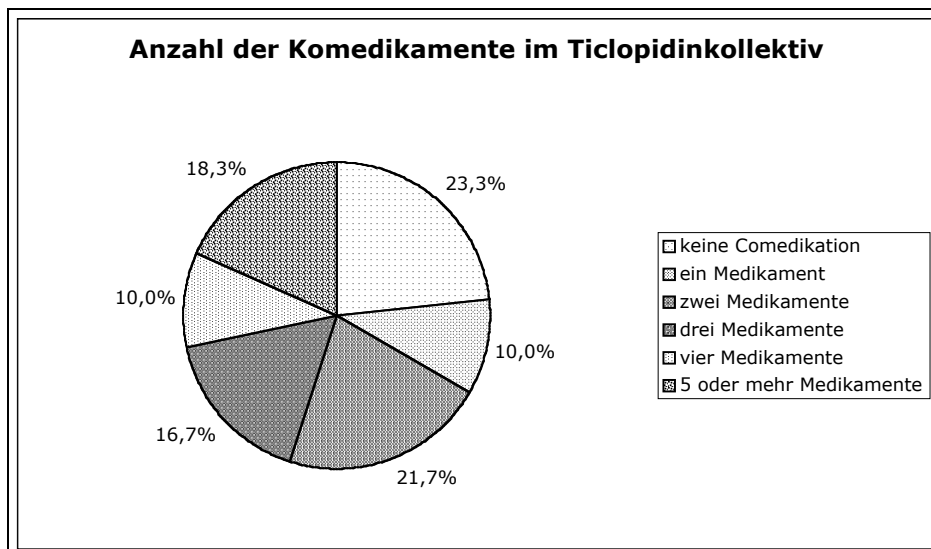


Abbildung 3.11.: Anzahl der Komedikamente im Ticlopidinkollektiv

Insgesamt 22 der Patienten (36,7%) nahmen zusätzlich zu dem Ticlopidin mindestens ein weiteres potentiell myelotoxisches Medikament ein. 17 der Patienten (28,3%) des Kollektivs nahmen ein potentiell blutbildschädigendes Medikament ein, fünf der Patienten (8,3%) nahmen zwei myelotoxische Medikamente ein.

Insgesamt 38 Patienten (63,3%) erhielten keine weiteren myelotoxischen Begleitmedikamente.

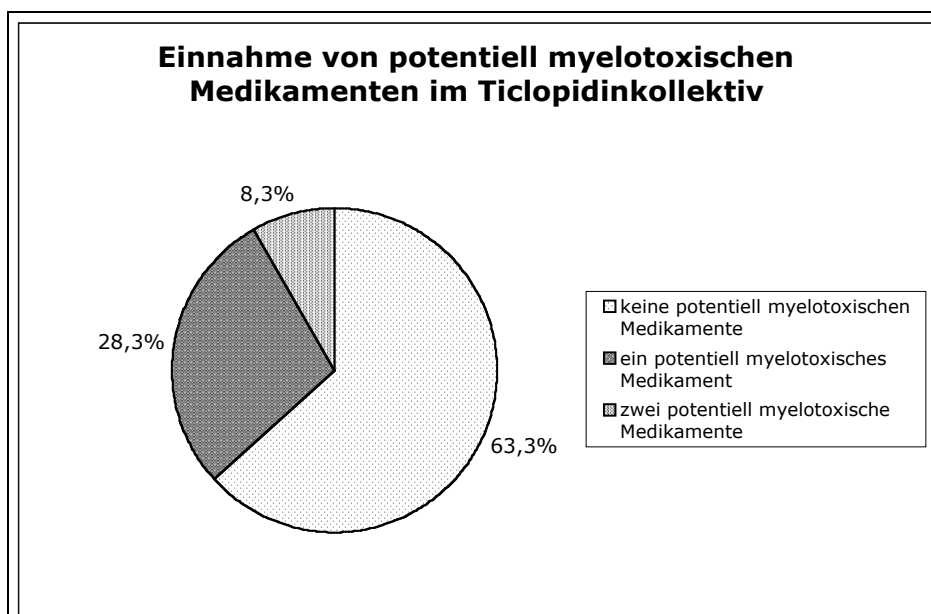


Abbildung 3.12.: Einnahme zusätzlicher potentiell myelotoxischer Medikamente im Ticlopidinkollektiv.

### 3.3.3. Verlauf der Blutbildschädigung

Bei insgesamt 56 Patienten wurden in den Meldebögen Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens der Agranulozytose nach Ersteinnahme der Medikation gemacht.

Insgesamt 53 der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen (94,6%) traten innerhalb der ersten 10 Wochen nach Ersteinnahme der Medikation auf. Tabelle 3.7. gibt Aufschluss über die statistischen Eckdaten in Bezug auf die Einnahmedauer von Ticlopidin bis zum Auftreten der Agranulozytose. Diese werden in der Abbildung 3.13. wiedergegeben.

Ticlopidinkollektiv/ Auftreten der Agranulozytose in d	Ticlopidin - Gesamt	Ticlopidin - Männer	Ticlopidin - Frauen
Maximum	800	65	800
Minimum	4	7	4
Durchschnitt	51,5	34,3	71,3
Standardabweichung	107,9	14,6	156,8

Tabelle 3.7: Auftreten der Agranulozytose nach Ersteinnahme der Medikation im Ticlopidinkollektiv

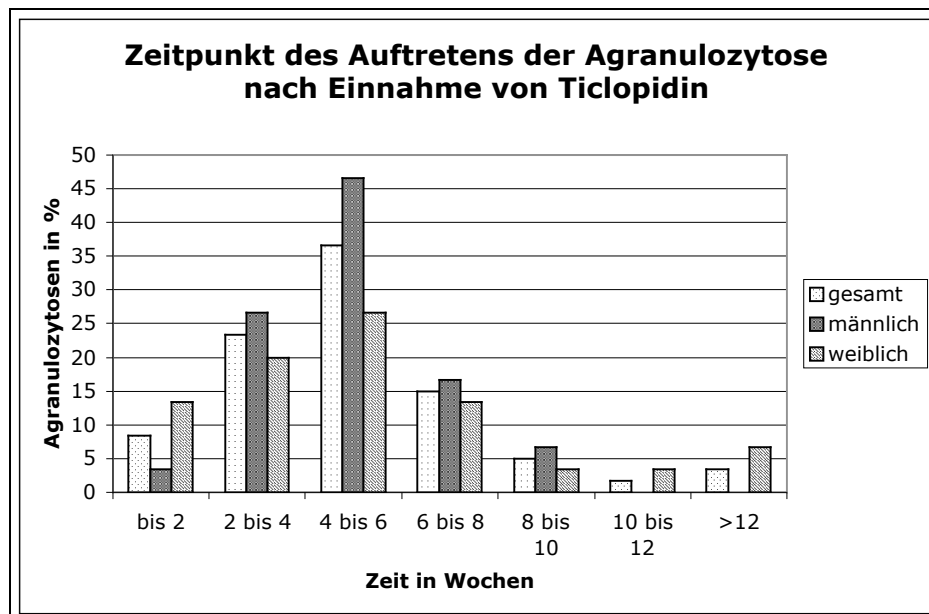


Abbildung 3.13.: Auftreten der Agranulozytose in Wochen nach Ersteinnahme von Ticlopidin

Nach Tukey konnten in diesem Kollektiv drei Ausreißer, also Werte, die sich charakteristisch von den anderen unterscheiden, identifiziert werden. Zwei von diesen werden im Folgenden detailliert beschrieben:

#### Fall #2

Geschlecht weiblich; Alter 77 Jahre; Größe 168cm; Gewicht: 75kg; Grunderkrankung: Zustand nach Apoplex bei arterieller Hypertonie. Begleiterkrankung: Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Ticlopidindosis 500 mg/die, Einnahmedauer ca. 800 Tage; Komedikation Nifedipin 10mg/die, Einnahmedauer unbekannt. Es bestand kein Alkohol- oder Nikotinabusus, Allergien waren nicht bekannt. Infektzeichen zum Auftreten der

Agranulozytose werden nicht genannt. Die Medikation wurde abgesetzt, zum Zeitpunkt der Meldung der UAW war der Gesundheitszustand noch nicht wieder hergestellt.

#### Fall #20

Geschlecht: weiblich; Alter: 25 Jahre; Größe 160cm; Gewicht 63kg; Grunderkrankung: Nierenagenesie rechts mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Verdacht auf chronisch-interstitielle Nephritis; Begleitkomplikationen: Thromboseneigung, Krampfanfall im Rahmen der Dialyse. Ticlopidindosis 500mg/die; Dauer der Ticlopidineinnahme etwa 800 Tage; Komedikationen: Carbamazepin in einer Dosierung von 400mg seit 30 Tagen vor Auftreten der Agranulozytose. Nichtraucherin, Einnahme von Kontrazeptiva, bekannte Penicillin-Allergie. Infektzeichen zum Zeitpunkt der Agranulozytose: Fieber und kleinfleckiges Exanthem. Nach Absetzen der Medikation, Breitbandantibiose und Gabe GCSF konnte der Gesundheitszustand nach 4 Tagen wieder hergestellt werden.

Exkludiert man nun die 3 Ausreißer, so trat die Agranulozytose in dem Ticlopidin-Kollektiv durchschnittlich nach 32,6 Tagen nach erstmaliger Gabe von Ticlopidin auf. Die Standardabweichung liegt bei 15,2 und die 95%-Perzentilen bei 36,7 respektive 28,4 Tagen. Der Minimalwert liegt bei 4 Tagen, der Maximalwert bei 65 Tagen mit einem Median von 30,0 Tagen. Die Quartilen liegen bei 41 und 22 Tagen.

Unter den Männern trat die Agranulozytose durchschnittlich nach 34,3 Tagen auf bei einer Standardabweichung von 14,5. Der Median lag bei 30,5 Tagen.

Für Frauen errechnet sich entsprechend ein Durchschnittswert von 30,3 Tagen (Standardabweichung: 16,0); der Median lag bei 28 Tagen.

### **3.4. Beschreibung der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen**

#### **3.4.1. Geschlecht- und Altersverteilung**

Das Patientenkollektiv der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen umfasste 40 Patienten. Von denen waren 37 Frauen (92,5%), 3 Patienten waren Männer (7,6%).

Die Altersverteilung wird in der Abbildung 3.14. dargestellt, die statistischen Eckdaten finden sich in Tabelle 3.8.

Thyreostatika/ Alter in Jahren	Thyreostatika - Gesamt	Thyreostatika - Männer	Thyreostatika – Frauen
Max.	89	73	89
Min.	31	43	31
Mean	66,2	59	66,8
SD	14,3	15,1	14,3

Tabelle 3.8.: Statistische Eckdaten der Altersverteilung Thyreostatikakollektiv

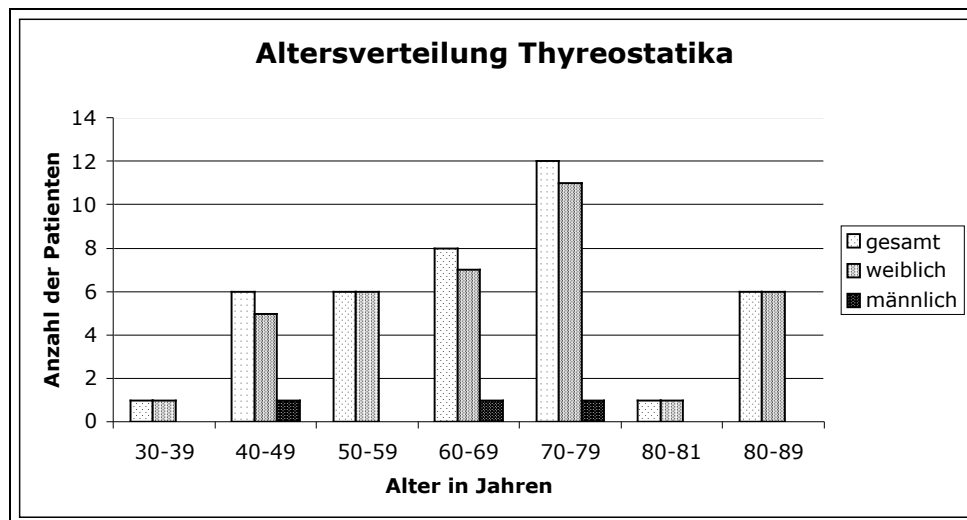


Abbildung 3.14.: Altersverteilung im Thyreostatika-Kollektiv

### 3.4.2. Pharmakotherapie mit Thiamazol und Carbimazol

Das Patientenkollektiv der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen umfasst 40 Patienten. Von diesen wurden 13 mit Carbimazol (32,5%) und 27 mit Thiamazol (67,5%) behandelt.

Carbimazol wurde in einer minimalen Dosierung von 5 mg und einer maximalen Dosierung von 45 mg verabreicht. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 22,7 mg bei einem Median von 20 mg.

Das Thiamazol wurde durchschnittlich in einer Dosis von 23,2 mg verabreicht. Der Median liegt bei 20 mg. Minimal wurden 5 mg und maximal 80 mg verabreicht,.

#### 3.4.2.1. Komedikationen

Begleitend zu dem jeweiligen Thyreostatikum nahmen sechs der Patienten (15,0%) ein zusätzliches Medikament ein, drei Patienten (7,5%) zwei, acht Patienten (20%) mindestens drei

und 10 Patienten (25%) nahmen vier Begleitmedikamente zum Zeitpunkt der Blutbildschädigung ein. 13 Patienten (32,5%) erhielten keine weitere Medikation.

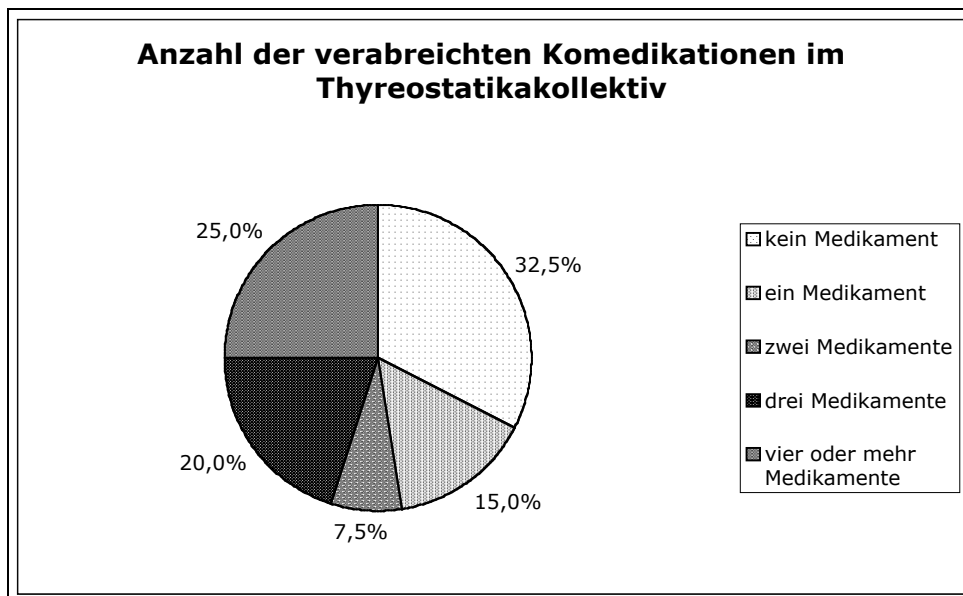


Abbildung 3.15.: Anzahl der verabreichten Begleitmedikamente im Thyreostatikakollektiv.

Ingesamt sieben Patienten (17,5%) nahmen ein potentiell myelotoxisches Medikament ein und ein Patient (3%) nahm zwei potentiell myelotoxische Medikamente ein.

32 Patienten (80%) nahmen keine weiteren blutbildschädigenden Medikamente ein.

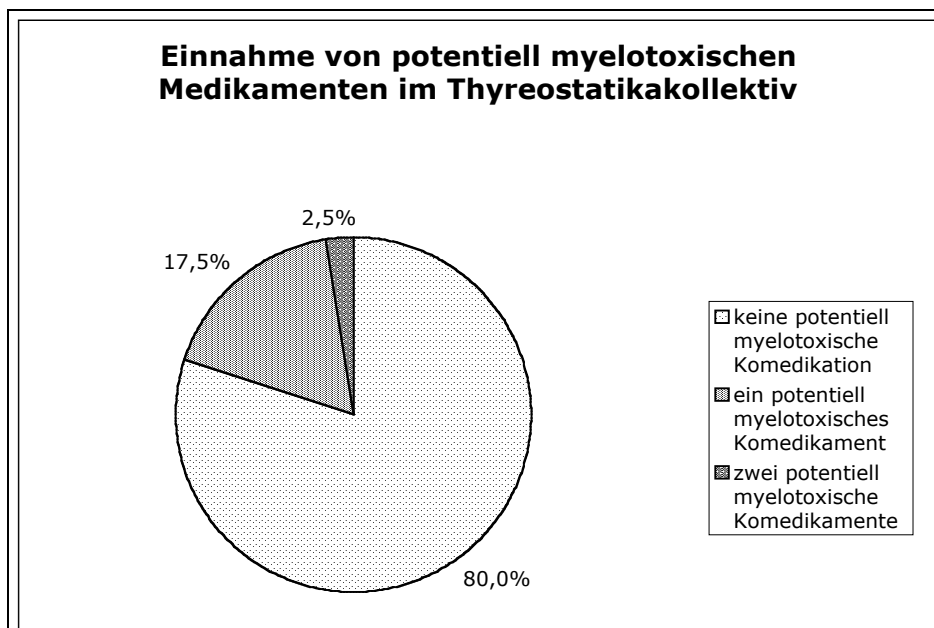


Abbildung 3.16.: Anzahl weiterer blutbildschädigender Medikamente im Thyreostatikakollektiv.



### 3.4.3. Verlauf der Blutbild-Schädigung im Thyreostatikakollektiv

Bei sechs der Patienten (15,4%) trat die Agranulozytose erst nach mehr als 12 Wochen auf.

Nach Tukey konnte in diesem Kollektiv ein Extremwert gefunden werden. Berücksichtigt man diesen bei der Berechnung der statistischen Werte, so erhält man einen korrigierten Durchschnittswert von 50,2 Tagen bis zum Auftreten der Agranulozytose (Standardabweichung 26,5). Die 95%-Perzentilen liegen bei 41,5 und 58,9 Tagen. Der Minimalwert lag bei 14 Tagen der Maximalwert bei 110 Tagen. Der Median lag bei 42 Tagen, die Quartilen bei 30 und 61,25 Tagen.

Aufgrund der geringen Fallzahl bleibt das Kollektiv der Männer unbeeinflusst, bei den Frauen kommt man nach der Exklusion dieses Extremwertes auf durchschnittlich 50,5 Tage bis zum Auftreten der Agranulozytose (Standardabweichung: 26,5), der Median liegt nun bei 42 Tagen.

Thyreostatika/ Auftreten der Agranulozytose in d	Thyreostatika - Gesamt	Thyreostatika - Männer	Thyreostatika – Frauen
Maximum	150	84	150
Minimum	14	29	14
Durchschnitt	52,7	47,7	52,2,
Standardabweichung	30,6	31,5	31

Tabelle 3.9: Auftreten der Agranulozytose nach Ersteinnahme der Medikation im Thyreostatikakollektiv.

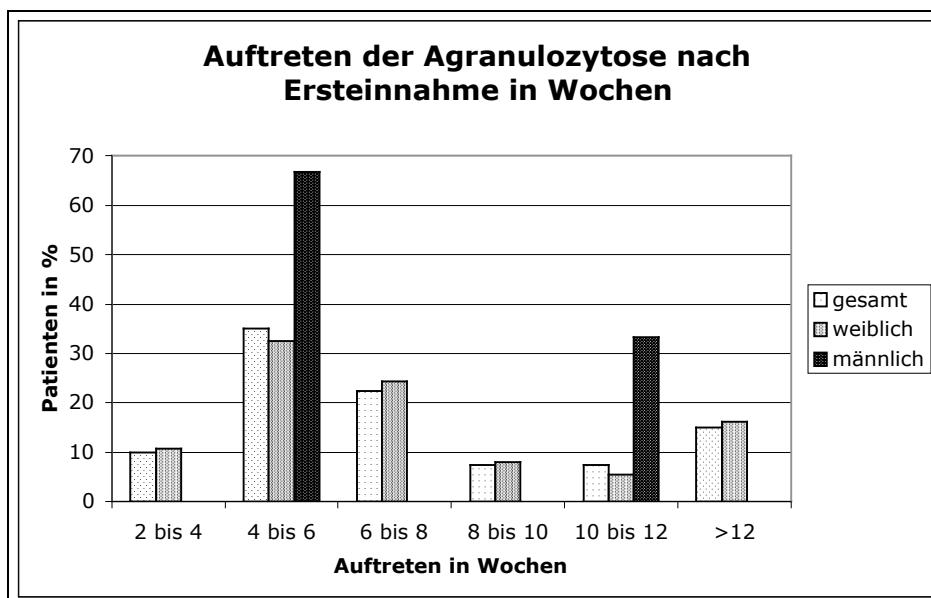


Abbildung 3.17.: Auftreten der Agranulozytose in Wochen nach Ersteinnahme von Thyreostatika.

Bei oben erwähntem Fall trat die Agranulozytose erst 150 Tage nach Ersteinnahme des Thyreostatikums auf. Dieser Fall wird im Folgenden kurz dargestellt:

## Fall #12

Geschlecht: weiblich; Alter beim Auftreten der Agranulozytose 45 Jahre; zu Größe und Gewicht wurden keine Angaben gemacht; Grunderkrankung: Hyperthyreose, die Genese wurde nicht weiter spezifiziert; keine Angabe von Begleiterkrankungen. Thyreostatische Therapie mit Carbimazol p.o.; Dosis 40 mg/d; Dauer der Einnahme etwa 150 Tage; keine Begleitmedikation; Infektzeichen zum Zeitpunkt der Agranulozytose Pneumonie mit septikämischem Verlauf. Nach Diagnosestellung befanden sich 300 Leukozyten/mm<sup>3</sup> im peripheren Blutbild. Weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen werden nicht beschrieben. Innerhalb eines nicht genannten Zeitraumes kam es zum Exitus letalis im septischen Schock.

### 3.5. Vergleich des Kollektivs der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit dem Kontrollkollektiv

#### 3.5.1. Geschlecht

Zum Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Alters erfolgte eine Kontingenztafelanalyse. Die Berechnung des Chi-Quadrat zum Vergleich der zu erwartenden Häufigkeiten ergibt einen Wert von 2,73. Der p-Wert liegt bei  $p < 0,099$  und ist damit nicht signifikant. Bezüglich des Geschlechts zwischen der Kontrollgruppe und dem Kollektiv der psychopharmaka-induzierten Agranulozytosen gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Wirkstoff	männlich	weiblich	Gesamt
Psychopharmaka	38	60	98
Kontrollen	39	37	76
Gesamt	77	97	174

Tabelle 3.10.: Kontingenztafelanalyse: Geschlecht Psychopharmaka vs. Kontrollgruppe

### 3.5.2. Alter

Der t-Wert beim Vergleich des Alters liegt bei 6,66. Daraus ergibt sich ein p-Wert von  $p < 0,0001$ . Der Altersunterschied bei der Betrachtung der beiden Kollektive ist hochsignifikant.

Substanz	Total (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	<95%	>95%
Psychopharmaka	98	50,9	18,5	1,87	47,19	54,60
Kontrollen	76	34,9	10,8	1,24	32,47	37,40

Tabelle 3.11.: Vergleich des Alters zwischen Psychopharmaka und Kontrollkollektiv

### 3.6. Vergleich des Kollektivs der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit dem der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen.

#### 3.6.1. Geschlecht

Zum Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Alters erfolgte eine Kontingenztafelanalyse. Die Berechnung des Chi-Quadrat ergibt einen Wert von 2,124. Der p-Wert liegt bei  $p < 0,145$  und erreicht keine Signifikanz. Bezüglich des Geschlechts zwischen den Kollektiven der Ticlopidin- und Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Substanzklasse	männlich	weiblich	Gesamt
Psychopharmaka	37	60	97
Ticlopidin	30	30	60
Gesamt	67	90	157

Tabelle 3.12.: Kontingenztafelanalyse: Geschlecht Psychopharmaka vs. Ticlopidin

#### 3.6.2. Alter

Der t-Wert beim Vergleich des Alters liegt bei 8,14. Daraus ergibt sich ein p-Wert von  $p < 0,0001$ . Es gibt einen hochsignifikanten Altersunterschied bei der Betrachtung der beiden Kollektive.

Substanzklasse	Total (n)	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	<95%	>95%
Psychopharmaka	97	51,03	18,53	1,88	47,30	54,77
Ticlopidin	59	70,93	11,99	1,56	67,80	76,06

Tabelle 3.13.: Vergleich des Alters

### 3.6.3. Vergleich der Komedikation

Es soll untersucht werden, ob sich das Psychopharmaka- und Ticlopidinkollektiv in der Anzahl der Begleitmedikation unterscheidet.

Die Chi-Quadrat Berechnung ergibt einen Wert von 12,562. Der p-Wert liegt bei  $p < 0,0136$ . und damit sehr signifikant. Die Kollektive der Ticlopidin- und Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der begleitend verabreichten Medikamente.

Anzahl Komedikation/ Substanzklasse	0	1	2	3	4 oder mehr	Gesamt
Psychopharmaka	29	20	22	19	8	98
Ticlopidin	14	6	13	10	17	60
Gesamt	43	26	35	29	25	158

Tabelle 3.14.: Kontingenztafelanalyse: Vergleich der Begleitmedikationen im Ticlopidin vs. Psychopharmakakollektiv.

### 3.6.4. Auftreten der Agranulozytose

Beim Vergleich des Auftretens der Agranulozytose zwischen diesen beiden Kollektiven erhalten wir einen t-Wert von 1,93. Der p-Wert liegt bei  $p < 0,057$  und zeigt damit einen Trend.

Substanzklasse	Total (n)	Mittelwert (in Tagen)	Standardabweichung	Standardfehler	>95%	<95%
Psychopharmaka	84	138,57	392,69	42,85	223,79	53,35
Ticlopidin	56	51,446	107,88	14,42	80,34	22,56

Tabelle 3.15.: Vergleich des Auftretens der Agranulozytose in Tagen nach Erstexposition.

## 3.7. Vergleich des Kollektivs der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit dem der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen.

### 3.7.1. Geschlecht

Es soll untersucht werden, ob die Geschlechterverteilung beim Psychopharmaka- und Thyreostatikakollektiv Unterschiede aufweist.

Die Berechnung des Chi-Quadrat ergibt einen Wert von 15,729. Der p-Wert liegt bei  $p < 0,0001$ . Der p-Wert ist damit hochsignifikant. Bezüglich des Geschlechts gibt es bei den Kollektiven der

Ticlopidin- und Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen einen hochsignifikanten Unterschied.

Substanzklasse	Männlich	weiblich	Gesamt
Psychopharmaka	37	60	98
Thyreostatika	3	37	40
Gesamt	41	97	138

Tabelle 3.16.: Kontingenztafelanalyse: Geschlecht Psychopharmaka vs. Thyreostatika

### 3.7.2. Alter

Der t-Wert liegt bei 5,2 bei einem p-Wert von  $p < 0,0001$ . Das heißt, dass es einen hochsignifikanten Altersunterschied bei der Betrachtung der beiden Kollektive gibt.

Substanzklasse	Total (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	>95%	<95%
Psychopharmaka	97	51,03	18,48	1,87	54,77	47,30
Thyreostatika	40	66,18	14,30	2,26	70,75	61,60

Tabelle 3.17.: Vergleich des Alters in Jahren.

### 3.7.3. Komedikation

Um zu berechnen, ob es hinsichtlich der Anzahl der begleitend verabreichten Medikamente Unterschiede zwischen dem Psychopharmaka- und Thyreostatikakollektiv gibt, wird eine Kontingenztafel erstellt.

Es errechnet sich ein Chi-Quadrat von 10,20, woraus sich ein p-Wert von  $p < 0,037$  ergibt. Die beiden Kollektive zeigen hinsichtlich der Begleitmedikation damit einen signifikanten Unterschied.

AnzahlComedikation/ Substanzklasse	0	1	2	3	4 oder mehr	Gesamt
Psychopharmaka	29	20	22	19	8	98
Thyreostatika	13	6	3	8	10	40
Gesamt	42	26	25	27	18	138

Tabelle 3.18.: Kontingenztafelanalyse: Vergleich der Begleitmedikationen im Thyreostatika- vs. Psychopharmakakollektiv.

### 3.7.4. Auftreten der Agranulozytose

Bei einem Vergleich des Auftretens der Agranulozytose bei dem Psychopharmaka- und Thyreostatikakollektiv errechnet sich ein t-Wert von 1,99. Der p-Wert liegt bei  $p < 0,05$  und ist damit signifikant.

Substanzklasse	Total (n)	Mittelwert (in Tagen)	Standardabweichung	Standardfehler	>95%	<95%
Psychopharmaka	84	139	393	43	224	53
Thyreostatika	39	53	31	5	63	43

Tabelle 3.19.: Vergleich des Auftretens der Agranulozytose in Tagen nach Erstexposition.

### 3.8. Therapie mit Wachstumsfaktoren (GCSF)

Von den 203 Agranulozytose-Fällen wurden 71 mit Wachstumsfaktoren (35 %, GCSF = Granulocyte colony stimulating factor) behandelt, bei den übrigen 132 Patienten (65%) wurde die Medikation abgesetzt. Bei Infektzeichen wurde eine antibiotische Therapie begonnen.

Die Remission war bei Patienten mit einer Therapie mit Wachstumsfaktoren nach durchschnittlich 10,7 Tagen erreicht. Die Dauer der Agranulozytose lag in dieser Patientengruppe zwischen 56 und 3 Tagen. Der Median lag bei 7,5 Tagen. Die Patienten, die nicht mit Wachstumsfaktoren behandelt wurden, benötigten im Durchschnitt 11,7 Tage bis zur Besserung des Gesundheitszustandes. Der Median lag bei 10 Tagen. In dieser Patientengruppe dauerte die Therapie maximal 42 Tage und minimal 2 Tage.

Der t-Wert liegt bei 0,68. Der p-Wert ist bei einem Wert von  $p < 0,5$  nicht signifikant.

Therapie	Total (n)	Durchschnittliche Dauer (Tage)	SD
Ohne GCSF	80	11,7	8,10
Mit GCSF	50	10,7	8,93

Tabelle 3.20.: Vergleich von zwei möglichen Therapieoptionen einer Agranulozytose (mit/ohne GCSF)

### 3.9. Ausgang der Agranulozytose

Zum Zeitpunkt der Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkung waren 166 (79,8%) von 208 Patienten bezüglich der Agranulozytose remittiert. Noch nicht wieder hergestellt war der Gesundheitszustand von 14 Patienten (6,7%), bei 2 Patienten (0,9%) war der Ausgang nicht bekannt da eine Verlegung der Patienten in ein anderes Krankenhaus erfolgt war. 26 Patienten (12,2) verstarben an den Folgen der Agranulozytose. Bei den Fällen mit letalem Ausgang lag das Durchschnittsalter bei 67,8 Jahren, 8 (30,1%) der Patienten waren männlich, 18 (69,9%) weiblich.

### **3.10. Ergebnisse der Genotypisierung des Fc- $\gamma$ -Rezeptors**

Die Rekrutierung dieser Fälle erfolgte aus den zuvor beschriebenen Kollektiven. Die Auswahl der untersuchten Proben war zufällig und hing von der Verfügbarkeit von Blutproben ab. Die Kontrollgruppe bestand aus 75 Patienten. Dies waren Patienten die aufgrund einer Schizophrenie mindestens zwei Jahre mit Clozapin behandelt wurden, ohne dass sie eine Agranulozytose entwickelten. Die Agranulozytosefälle wurden aus den zuvor beschriebenen Kollektiven gewonnen. Insgesamt konnte von 80 Patienten Blut gewonnen werden. Von diesen nahmen 48 Clozapin (60%), 11 Ticlopidin (13,75%), 8 nahmen ein Thyreostatikum (10%, Thiamazol n=3, Carbimazol n=5), 11 nahmen ein anderes Psychopharmakon (13,75%) ein (Olanzapin (n=2), Perazin (n=4), Pimozid (n=1), Carbamazepin (n=2), Phenytoin (n=1)) und zwei Patienten (1,6%) nahmen antiinfektiöse Substanzen ein (Sulfasalazin (n=1) und Co-Trimoxazol (n=1)).

#### **3.10.1. Klinische Variablen der untersuchten Agranulozytosefälle**

Von den 80 untersuchten Agranulozytosefällen waren 51 Frauen und 29 Männer. Das durchschnittliche Alter lag bei 48,1 Jahren (Standardabweichung 17,1). Durchschnittlich benötigten die Patienten 13 Tage bis zur Wiederherstellung des Blutbildes. Die durchschnittlichen Konzentrationen der Leukozyten und Neutrophilen wurden jeweils eine und zwei Wochen vor und nach dem Ereignis sowie am Tag der Diagnose berechnet. Die Leukozytenzahlen lagen zwei Wochen vor dem Ereignis bei durchschnittlich  $6.208/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $2.888/\text{mm}^3$ , am Tag der Diagnosestellung bei  $1.208/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $3.325/\text{mm}^3$  und zwei Wochen nach dem Ereignis bei  $6.198/\text{mm}^3$ .

Analog dazu lag die Zahl der neutrophilen Granulozyten zwei Wochen vor dem kritischen Ereignis bei  $3.501/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $1.158/\text{mm}^3$ , am Tag der Diagnosestellung bei  $130/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $1.285/\text{mm}^3$  und zwei Wochen danach bei  $3152/\text{mm}^3$ .

Von den 48 untersuchten Clozapin induzierten Agranulozytosefällen waren 27 weiblich und 21 männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 45,5 Jahren (Standardabweichung 15,9). Es dauerte durchschnittlich 12,5 Tage (Standardabweichung 6,5) bis zur Wiederherstellung des Blutbildes. Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 76 Behandlungstagen (Standardabweichung 66,7) auf. Die Leukozytenzahlen lagen zwei Wochen vor dem Ereignis bei durchschnittlich  $6.109/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $2.990/\text{mm}^3$ , zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

bei  $1.098/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $2.880/\text{mm}^3$  und zwei Wochen nach dem Ereignis bei  $5.808/\text{mm}^3$ .

Analog dazu lag die Zahl der neutrophilen Granulozyten zwei Wochen vor dem kritischen Ereignis bei  $3.274/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $1.126/\text{mm}^3$ , am Tag der Diagnosestellung bei  $107/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $1.026/\text{mm}^3$  und zwei Wochen danach bei  $2.823/\text{mm}^3$ .

Von den 11 untersuchten Ticlopidin induzierten Agranulozytosefällen waren sieben weiblich und vier männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 63,9 Jahren (Standardabweichung 17,5). Es dauerte durchschnittlich 18,9 Tage (Standardabweichung 16,5) bis zur Wiederherstellung des Blutbildes. Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 33,1 Behandlungstagen (Standardabweichung 11,2) auf. Die Leukozytenzahlen lagen zwei Wochen vor dem Ereignis bei durchschnittlich  $6.014/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $2.990/\text{mm}^3$ , zur Diagnosestellung bei  $1.463/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $2.827/\text{mm}^3$  und zwei Wochen nach dem Ereignis bei  $6.409/\text{mm}^3$ .

Analog dazu lag die Zahl der neutrophilen Granulozyten zwei Wochen vor dem kritischen Ereignis bei  $3.901/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $1406/\text{mm}^3$ , am Tag der Diagnosestellung bei  $203/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $915/\text{mm}^3$  und zwei Wochen danach bei  $3.429/\text{mm}^3$ .

Von den acht untersuchten Thyreostatika induzierten Agranulozytosefällen waren sieben weiblich und einer männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 53,6 Jahren (Standardabweichung 13,7). Es dauerte durchschnittlich 9,3 Tage (Standardabweichung 6,5) bis zur Wiederherstellung des Blutbildes. Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 38 Behandlungstagen (Standardabweichung 12) auf. Die Leukozytenzahlen lagen zwei Wochen vor dem Ereignis bei durchschnittlich  $6.497/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $2.844/\text{mm}^3$ , zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei  $1.375/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $4.640/\text{mm}^3$  und zwei Wochen nach dem Ereignis bei  $7.429/\text{mm}^3$ .

Analog dazu lag die Zahl der neutrophilen Granulozyten zwei Wochen vor dem kritischen Ereignis bei  $3.742/\text{mm}^3$ , eine Woche vor dem Ereignis bei  $1.093/\text{mm}^3$ , am Tag der Diagnosestellung bei  $52/\text{mm}^3$ , eine Woche später bei  $2.394/\text{mm}^3$  und zwei Wochen danach bei  $4.644/\text{mm}^3$ .



### **3.10.2. Genotypisierung der Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe waren 16 homozygot für den Fc- $\gamma$ -RIIa R/R Genotyp (21,3%), 24 waren homozygot für den Fc- $\gamma$ -RIIa H/H Genotyp (32%). Heterozygotie (R/H) lag in 35 Fällen (46,7%) vor.

Hinsichtlich des Fc- $\gamma$ -RIIIa-Rezeptors waren in der Kontrollgruppe 34 homozygot für den F/F Genotyp (45,3%); 12 waren homozygot für den V/V Genotyp (16%), 29 waren heterozygot (F/V, 38,7%).

Für den Fc- $\gamma$ -RIIIb-Rezeptor fanden sich zwei Polymorphismen (NA1 und NA2). Homozygot für NA1 waren 11 der Kontrollen (14,7%), 31 der Kontrollen waren homozygot für NA2 (41,3%); 33 heterozygot (44%).

### **3.10.3. Fc- $\gamma$ -Genotypisierung der Gesamt-Agranulozytosefälle**

15 der untersuchten Agranulozytosefälle waren homozygot für den Fc- $\gamma$ -RIIa R/R Genotyp (18,7%), 28 waren homozygot für den Fc- $\gamma$ -RIIa H/H Genotyp (35%). Heterozygotie (R/H) lag in 37 Fällen vor (46,3%).

Hinsichtlich des Fc- $\gamma$ -RIIIa-Rezeptors waren 30 der Agranulozytosefälle homozygot für den F/F Genotyp (37,5%); 18 waren homozygot für den V/V Genotyp (22,5%), 32 waren heterozygot (F/V, 40%).

Bei der Genotypisierung des Fc- $\gamma$ -RIIIb-Rezeptor bei den Agranulozytosefällen waren 15 (18,8%) homozygot für NA1, 36 (45%) der Fälle waren homozygot für NA2; 29 (36,3%) waren heterozygot.

### **3.10.4. Fc- $\gamma$ -Genotypisierung im Clozapin Kollektiv**

Betrachtet man die Agranulozytosefälle im Clozapin-Kollektiv, so fand man bei sieben Fällen einen homozygoten Genotyp (R/R) für den Fc- $\gamma$ -RIIa-Rezeptor (14,6%). 17 waren homozygot für den H/H-Genotyp (35,4%), 24 waren heterozygot (50%).

Hinsichtlich des Fc- $\gamma$ -RIIIa-Rezeptors waren 20 Träger des F/F-Genotyps (41,7%), 10 zeigten die V/V-Variante (20,8%). 18 waren heterozygot (37,5%).

Für den Fc- $\gamma$ -RIIIb-Rezeptor zeigten 16 Homozygotie für den NA1-Genotyp (33,3%) und 23 für den NA2-Genotyp (47,9%); neun waren heterozygot (18,8%).

### **3.10.5. Fc- $\gamma$ -Genotypisierung im Ticlopidin-Kollektiv**

Betrachtet man die Agranulozytosefälle im Ticlopidin-Kollektiv, so fand man in einem Fall einen homozygoten Genotyp (R/R) für den Fc- $\gamma$ -RIIa-Rezeptor (9,1%). Zwei waren homozygot für den H/H-Genotyp (18,2%), acht waren heterozygot (72,7%).

Hinsichtlich des Fc- $\gamma$ -RIIIa-Rezeptors waren drei Träger des F/F-Genotyps (27,3%), zwei zeigten die V/V-Variante (18,2%) und sechs waren heterozygot (54,5%).

Für den Fc- $\gamma$ -RIIIb-Rezeptor zeigten drei Homozygotie für den NA1-Genotyp (27,3%) und ebenso viele für den NA2-Genotyp; fünf waren heterozygot (45,5%).

### **3.10.6. Fc- $\gamma$ -Genotypisierung im Methimazol/Carbimazol-Kollektiv**

Betrachtet man die Agranulozytosefälle im Thyreostatika-Kollektiv, so fand man bei vier Fällen einen homozygoten Genotyp (R/R) für den Fc- $\gamma$ -RIIa-Rezeptor (50%). Drei waren homozygot für den H/H-Genotyp (37,5%), einer war heterozygot (12,5%).

Hinsichtlich des Fc- $\gamma$ -RIIIa-Rezeptors waren fünf Träger des F/F-Genotyps (62,5%), zwei zeigten die V/V-Variante (50%) und einer war heterozygot (12,5%).

Für den Fc- $\gamma$ -RIIIb-Rezeptor zeigten zwei Homozygotie für den NA1-Genotyp (25%) und ebenso viele für den NA2-Genotyp; vier waren heterozygot (50%).

Eine Übersicht zu den Verteilungen der Polymorphismen in den jeweiligen untersuchten Substanzen gibt Tabelle 3.21.

	<b>Kontrollen</b> N=75 n(%)	<b>DIA</b> N=80 n(%)	<b>CIA</b> N=48 n(%)	<b>TIA</b> N=11 N(%)	<b>ThIA</b> N=8 n(%)
Fcγ-RIIa R/H					
R/R	16 (21.3)	15 (18.7)	7 (14.6)	1 (9.1)	4 (50.0)
R/H	35 (46.7)	37 (46.3)	24 (50.0)	8 (72.7)	1 (12.5)
H/H	24 (32.0)	28 (35.0)	17 (35.4)	2 (18.2)	3 (37.5)
R/H+H/H vs. R/R	59 (78.7)	65 (81.3)	41 (85.4)	10 (90.9)	4 (50.0)
Fcγ-RIIIa F/V					
F/F	34 (45.3)	30 (37.5)	20 (41.7)	3 (27.3)	5 (62.5)
F/V	29 (38.7)	32 (40.0)	18 (37.5)	6 (54.5)	1 (12.5)
V/V	12 (16.0)	18 (22.5)	10 (20.8)	2 (18.2)	2 (25.0)
F/V+V/V vs. F/F	41 (54.7)	50 (62.5)	28 (58.3)	8 (72.7)	3 (37.5)
Fcγ-RIIIb NA1/NA2					
NA2/NA2	31 (41.3)	36 (45.0)	23 (47.9)	3 (27.3)	2 (25.0)
NA1/NA2	33 (44.0)	29 (36.3)	9 (18.8)	5 (45.5)	4 (50.0)
NA1/NA1	11 (14.7)	15 (18.8)	16 (33.3)	3 (27.3)	2 (25.0)
1/1+ 1/2 vs. 2/2	44 (58.7)	44 (55.1)	25 (52.1)	8 (72.8)	6 (75.0)

Tabelle 3.21.: Verteilung der Genotypen der Fc-γ-RIIa R/H, Fc-γ-RIIIa F/V und der Fc-γ-RIIIb NA1/NA2 Polymorphismen bei allen Patienten mit Arzneimittel-induzierte Agranulozytose (DIA, Drug-induced Agranulocytosis) und bei Patienten mit Clozapin induzierter Agranulozytose (CIA), Ticlopidin induzierter Agranulozytose (TIA) und Thyreostatika induzierter Agranulozytose (ThIA) im Vergleich zu den Kontrollen.

### 3.11. Vergleich der Häufigkeiten der Fc-γ-Rezeptor-Polymorphismen

In der Kontrollgruppe fanden sich im Vergleich (Carlsson et al. 1998; Flesch et al. 1998; Rekan et al. 2002) zu Voruntersuchungen bei gesunden kaukasischen Probanden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der untersuchten Fc-γ-Rezeptor-Polymorphismen. Der Datensatz des Gesamtkollektivs der Arzneimittel induzierten Agranulozytosen wurde analysiert und mit der Kontrollgruppe verglichen. Es konnten nur altersabhängige Effekte gefunden werden ( $p < 0,001$ ), jedoch keine statistisch relevanten Zusammenhänge bestimmter Fc-γ-Rezeptor-Polymorphismen und erhöhtem Risiko einer Arzneimittel induzierten Agranulozytose. Im Weiteren erfolgte ein Vergleich der von den einzelnen Substanzen (Clozapin, Ticlopidin, Thyreostatika) induzierten Agranulozytosen mit dem Kontrollkollektiv. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für die Häufigkeiten der Genotypen von Fc-γ-RezeptorIIa, Fc-γ-RezeptorIIIa und Fc-γ-RezeptorIIIb, mit Ausnahme des Fc-γ-RIIa-Rezeptors in dem Kollektiv der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen, keine Abweichungen von dem Hardy-Weinberg-Equilibrium gefunden wurden, weder für die Fälle noch für die untersuchten Kontrollen (Mosyagin et al., 2005).

### **3.11.1. Kollektiv der Clozapin induzierten Agranulozytosen**

Nach Berücksichtigung der Kovariablen Alter ( $p < 0,001$ ) und Geschlecht ( $p < 0,1$ ) im Rahmen eines logistischen regressiven Modells gab es keinen Hinweis für weitere Zusammenhänge von Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen und dem Risiko für das Auftreten einer Clozapin induzierten Agranulozytose (Fc- $\gamma$ -RIIa,  $p < 0,72$ ; Fc- $\gamma$ -RIIIa,  $p < 0,94$ ; Fc- $\gamma$ -RIIIb,  $p < 0,43$ ).

Auch eine separate Analyse mit einem rezessiven genetischen Modell, das heißt ein Vergleich der homozygoten Träger von Fc- $\gamma$ -RIIa H/H, Fc- $\gamma$ -RIIIa F/F oder Fc- $\gamma$ -RIIIb NA2/NA2 Polymorphismen gegen heterozygote und homozygote Genotypen der jeweiligen Fc- $\gamma$ -Rezeptoren (Fc- $\gamma$ -RIIa-R/R, Fc- $\gamma$ -RIIa-R/H, Fc- $\gamma$ -RIIIa-V/V, Fc- $\gamma$ -RIIIa V/F oder Fc- $\gamma$ -RIIIb-NA1/NA1, Fc- $\gamma$ -RIIIb-NA1/NA2) hat keine nennenswert unterschiedlichen Resultate ergeben.

Auch wenn weitere, durch Antipsychotika ausgelöste Agranulozytosefälle (Perazin,  $n=4$ , Olanzapin,  $n=3$ , Pimozid,  $n=1$ ) zu diesem Kollektiv hinzugefügt wurden, veränderte sich das Ergebnis nicht (Mosyagin et al., 2005).

### **3.11.2. Kollektiv der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen**

Analog zum Clozapin-Kollektiv konnte für die Fälle der Ticlopidin induzierten Agranulozytose keine Assoziation zwischen Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen und dem Risiko einer Agranulozytose gefunden werden. Wieder gab es nur alters- ( $p < 0,001$ ) und geschlechtsbezogene ( $p < 0,1$ ) Effekte. Bezüglich der Fc- $\gamma$ -Rezeptorpolymorphismen konnte keine signifikante Assoziation gefunden werden (Fc- $\gamma$ -RIIa,  $p < 0,70$ ; Fc- $\gamma$ -RIIIa,  $p < 0,83$ ; Fc- $\gamma$ -RIIIb,  $p < 0,27$ ). Auch ein rezessives Modell, analog zu dem im Clozapin-Kollektiv durchgeführten, ergab keine anderen Resultate (Mosyagin et al., 2005).

### **3.11.3. Kollektiv der Methimazol/Carbimazol induzierten Agranulozytosen**

Auch für die Thyreostatika gab es keinen Hinweis eines erhöhtem Risikos für das Auftreten einer Agranulozytose im Zusammenhang mit den untersuchten Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen. Auch in diesem Kollektiv zeigten sich lediglich alters- ( $p < 0,006$ ) und geschlechtsbezogene ( $p < 0,07$ ) Zusammenhänge. Die Häufigkeiten der jeweiligen Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen waren nicht statistisch signifikant (Fc- $\gamma$ -RIIa,  $p < 0,23$ ; Fc- $\gamma$ -RIIIa,  $p < 0,39$ ; Fc- $\gamma$ -RIIIb,  $p < 0,53$ ).

Ein rezessives genetisches Modell ergab auch hier keine veränderten Resultate (Mosyagin et al. 2005).