

## 4. Diskussion

### 4.1. Hypothese 1: Die erhobenen klinischen Verlaufsdaten von Patienten mit Psychopharmaka , Ticlopidin , und Thyreostatika induzierten Agranulozytosen sind vergleichbar mit jeweiligen Befunden aus Voruntersuchungen, zeigen aber medikamentenabhängig Unterschiede hinsichtlich klinischer Basisvariablen wie zum Beispiel Alter und Geschlecht.

Andrés und Mitarbeiter (2002) untersuchten in einer retrospektiven Studie 90 Agranulozytosefälle mit einer sehr heterogenen Zusammensetzung. Die Agranulozytosen wurden durch Antibiotika (25%), Thyreostatika (23%), Ticlopidin (16%), Psychopharmaka (11%), NSAID (Nicht-steroidale antiinflammatorische Substanzen, 8%) und andere Substanzen verursacht. Das Durchschnittsalter lag bei 63,3 Jahren (Minimum 17 Tage, Maximum 95 Tage), 65 der Fälle waren Frauen (77,5%), 25 waren Männer (22,5%). Der Quotient aus Männer/Frauen betrug 0,39. Die durchschnittliche Einnahmedauer bis zum Auftreten der Agranulozytose belief sich auf 18,1 +/- 21,5 Tage (Minimum 3 Tage, Maximum 30 Tage). Die Zeit bis zur Normalisierung des Blutbildes betrug im Durchschnitt 8,5 Tage (mit GCSF 6,3 Tage, ohne GCSF 10,7 Tage). Ein Fall (1,8%) ging tödlich aus.

In der vorliegenden Studie gibt es Abweichungen von den oben genannten Ergebnissen. Untersucht wurden 212 Agranulozytosefälle verursacht durch Psychopharmaka (46,0%), Ticlopidin (28,4%), Thyreostatika (19,0%) und andere (6,6%). Davon betroffen waren 138 Frauen (65,1%) und 73 Männer (34,9%). Das Durchschnittsalter betrug 59,5 Jahre (Frauen 60,8 Jahre, Männer 57,7 Jahre), der Quotient aus Männer/Frauen betrug 0,53. Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 89,4 Tagen (Minimum 1 Tag, Maximum 3512 Tage) auf, das Blutbild normalisierte sich nach durchschnittlich 11,1 Tagen (mit GCSF 10,7 Tage, ohne GCSF 11,7 Tage). 174 der Patienten (82%) entwickelten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate eine Agranulozytose. In 26 Fällen (12,3%) kam es zu einem tödlichen Ausgang der Agranulozytose.

Die Daten von Andrés wurden retrospektiv erhoben mit dem Ziel, den klinischen Verlauf einer Agranulozytose nach Behandlung mit oder ohne Granulozyten stimulierenden Faktor zu untersuchen. Die den verschiedenen Agranulozytosen möglicherweise zugrunde liegende Ätiologie spielte hierbei keine Rolle. Das Kollektiv wurde also nicht auf der Annahme einer gemeinsamen immunogenetischen Ätiologie rekrutiert, weshalb auch zum Beispiel Antibiotika

assoziierte Agranulozytosen inkludiert wurden, welche in der vorliegenden Untersuchung explizit ausgeschlossen wurden, da bei spezifischen Antibiotika assoziierten Agranulozytosen spezifische Antikörper gegen neutrophile Granulozyten eindeutig nachgewiesen werden konnten (Utrecht, 1990). Aufgrund dieses unterschiedlichen Studiendesigns ist ein direkter Vergleich der Daten der Studie von Andrés und der vorliegenden nicht beziehungsweise nur eingeschränkt möglich. Zwar wurden vereinzelt Antikörper auch für Carbimazol und Methimazol induzierte Agranulozytosen beschrieben (Utrecht, 1990), aber eben auch Befunde, die auch bei Thyreostatika induzierten Agranulozytosen eine immunogenetische Ätiologie nahe legen.

Obgleich also ein direkter Vergleich beider Studien schwierig ist, zeigen sich einige Parallelitäten bei den Ergebnissen. So konnte unsere Untersuchung ebenso zeigen, dass Frauen häufiger von einer Agranulozytose betroffen sind. Auch hinsichtlich des Alters sind die Ergebnisse ähnlich. Deutliche Unterschiede gibt es allerdings beim Vergleich der durchschnittlichen Expositionsdauer mit der jeweiligen Substanz bis zum Auftreten der Agranulozytose; diese ist in der vorliegenden Untersuchung mehr als viermal so lang. Es ist wahrscheinlich, dass dieser deutlichen Differenz die unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive zu Grunde liegt, denn Antikörper induzierte Nebenwirkungen zeigen aller klinischen Erfahrung nach einen zeitlich kurzen Verlauf. Für diese Interpretation spricht zudem, dass auch im Vergleich mit anderen Literaturdaten das Ergebnis der Andrés-Studie des Auftretens einer Arzneimittel induzierten Agranulozytose nach einer durchschnittlichen Exposition von 18 Tagen sehr kurz ist.

Alvir und Mitarbeiter (1993) analysierten in einer prospektiven Studie ein Kollektiv von 11555 Patienten, welche mit Clozapin behandelt wurden und von denen 73 eine Agranulozytose entwickelten. Davon waren 42 weiblichen (58%) und 31 männlichen (42%) Geschlechts. Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten betrug 49 Jahre bei den Frauen und 41 Jahre bei den Männern. Die Mehrzahl der Agranulozytosen trat bei 61 Patienten (84%) innerhalb der ersten drei Monate auf und nur in einem Fall nach einem Jahr der Behandlung. Das höchste Risiko eine Agranulozytose zu entwickeln lag im dritten Monat. Zwei der 73 Patienten (2,7%) starben an den Folgen der Agranulozytose.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 97 Agranulozytosen durch Psychopharmaka verursacht, 60 davon waren Frauen (61,9%), 37 Männer (38,1%). Das Durchschnittsalter lag bei 50,9 Jahren (Männer 47,5 Jahre, Frauen 53,5 Jahre), der Quotient aus Männer/Frauen betrug 0,62. Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 138,6 Tagen auf, das Blutbild normalisierte sich durchschnittlich nach 12,3 Tagen (mit GCSF 12,3 Tage, ohne GCSF 12,3 Tage). Bei 74 der Patienten (72%) trat die Agranulozytose in den ersten 3 Monaten der Behandlung auf, das

höchste Erkrankungsrisiko lag ebenfalls im dritten Monat. In insgesamt 9 Fällen trat die Agranulozytose erst nach einem Jahr auf. Insgesamt 12 Patienten (12,3%) verstarben an den Folgen der Agranulozytose.

Da in der vorliegenden Untersuchung etwa drei Viertel der Patienten des Psychopharmakakollektivs unter Therapie mit Clozapin eine Agranulozytose entwickelten, ist der Vergleich mit einem reinen Clozapin-Kollektiv vertretbar. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Studie von Alvir und Mitarbeitern prospektiven Charakter hat und die Patienten im Rahmen des "Clozaril Patient Management Systems" erfasst wurden. Letzteres ist ein Meldesystem, in dem alle mit Clozapin behandelten Patienten systematisch erfasst wurden. Im Gegensatz dazu ist die vorliegende Studie abhängig von der Bereitwilligkeit einzelner Ärzte, einen Fall von Agranulozytose an die AKdÄ zu melden. Des Weiteren ist der untersuchte Zeitraum viel länger (25 Jahre versus 1 Jahr und 3 Monate). Dennoch finden sich einige ähnliche Ergebnisse. Bei beiden Studien ist der Anteil der Frauen deutlich höher; diese Studie bestätigt, dass Frauen ein erhöhtes Risiko zu haben scheinen eine Agranulozytose zu entwickeln. Auch hinsichtlich des Alters sind die Ergebnisse sehr ähnlich, in beiden Studien waren die Männer im Durchschnitt jünger als die Frauen. Große Unterschiede zwischen beiden Kollektiven gibt es bei der Betrachtung der Expositionsdauer mit dem jeweiligen Psychopharmakon beziehungsweise Clozapin bis zum Auftreten der Agranulozytose. Hier ist sicherlich der unterschiedliche Untersuchungszeitraum entscheidend, da bei Alvir Nebenwirkungen, die nach mehr als 15 Monaten auftraten, nicht mehr erfasst wurden. Auch die Mortalitätsrate zeigt deutliche Unterschiede. Die erheblich niedrigere Rate tödlicher Ausgänge in der Studie von Alvir und Mitarbeitern ist dabei ein Argument für die Einführung eines verpflichtenden systematisch überwachten Melde- und Vigilanzsystems, in dessen Rahmen regelmäßige Blutkontrollen durchgeführt werden müssen. In Deutschland besteht zwar bei der Behandlung mit Clozapin ebenfalls die Pflicht bis zur 18. Woche wöchentliche Blutbildkontrollen durchzuführen, jedoch wird dies nicht systematisch überwacht.

Die Literaturdaten bezüglich klinischer Basisdaten bei der Ticlopidin induzierten Agranulozytose sind dürftig und aufgrund unterschiedlicher Gruppengrößen zunächst rein deskriptiv zu beurteilen. Paradiso-Hardy und Mitarbeiter analysierten im Jahr 2000 Case-Reports aus einer Literatursuche in der Medline. Die Recherche ergab insgesamt 15 Fälle mit einer Ticlopidin induzierten Agranulozytose. Diese hatten ein Durchschnittsalter von 63,3 Jahren, 9 davon waren weiblich (66%), 6 waren männlich (33%). Durchschnittlich trat die Nebenwirkung

nach einer Behandlungsdauer von 30 Tagen auf. Im Mittel kam es nach 9 Tagen zu einer Remission. Zwei Agranulozytosen (15%) verliefen tödlich.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 60 Fälle einer Ticlopidin induzierten Agranulozytose erfasst davon waren 30 Frauen (50%) und 30 Männer (50%). Im Durchschnitt waren die Patienten 70,9 Jahre alt (Männer 70,3 Jahre, Frauen 71,6 Jahre). Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 51,5 Tagen auf und bildete sich durchschnittlich nach 10,6 Tagen (mit GCSF 10,5 Tage, ohne GCSF 10,6 Tage) zurück. In 3 Fällen (5%) kam es zu einem tödlichen Ausgang der Agranulozytose.

Bei einem Vergleich dieser beiden Studien fallen, wie oben beschrieben, zwar diskrete Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht auf, diese sind aber erklärbar durch die unterschiedliche Rekrutierungsart und die Größe der verglichenen Patientengruppen. Gleiches gilt auch für den unterschiedlichen Zeitraum bis zum Auftreten der Agranulozytose. Hinsichtlich des Remissionszeitraumes konnten in den vorliegenden Untersuchungen ähnliche Daten erhoben werden.

Um das Thyreostatika-Kollektiv der vorliegenden Studie mit Daten aus der Literatur zu vergleichen, bietet sich eine Studie von Tajiri und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005 an. Untersucht wurden hier 109 Thyreostatik induzierte Agranulozytosen. Von diesen waren 103 weiblichen Geschlechts (94,5%), nur 6 waren Männer (5,5%). Das Durchschnittsalter lag gesamtgeschlechtlich bei 40,2 Jahren. Es finden sich keine konkreten Angaben zur Expositionszeit mit dem Thyreostatikum bis zum Auftreten der Agranulozytose, jedoch traten 84% der Fälle in den ersten zwei Monaten auf. Dies lässt auf eine durchschnittliche Expositionszeit von deutlich unter 60 Tagen schließen. Der Gesundheitszustand war nach 9,2 Tagen (ohne Therapie mit G-CSF) beziehungsweise nach 5,5 Tagen (mit Therapie mit G-CSF) wieder hergestellt.

Das Thyreostatika-Kollektiv der vorliegenden Studie umfasste 40 Patienten, davon waren 37 Frauen (92,5%) und drei Männer (7,5%). Das Durchschnittsalter lag bei 66,2 Jahren. Die Agranulozytose trat nach durchschnittlich 52,7 Tagen auf (mit GCSF 8,9 Tage, ohne GCSF 11,5 Tage). Insgesamt 10 Agranulozytosen verliefen in diesem Kollektiv letal (25%). In den ersten zwei Monaten Behandlungsdauer manifestierten sich 69,2% der Agranulozytosen.

In beiden Untersuchungen findet sich demnach ein markantes Geschlechterverhältnis: Frauen machen einen Anteil von über 90% aus und scheinen demnach deutlich prädisponierter zu sein unter Behandlung mit Thyreostatika eine Agranulozytose zu entwickeln. Das Durchschnittsalter hingegen differiert deutlich um etwa 20 Jahre dergestalt, dass die Patienten in der vorliegenden

Untersuchung älter waren. Hinsichtlich der Expositionsdauer bis zum Auftreten der Agranulozytose ähneln sich die Ergebnisse beider Untersuchungen. Auch die Remissionszeit ist ähnlich wenngleich der positive Effekt durch die Gabe von G-CSF in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zur Untersuchung von Tajiri nicht signifikant ist.

Hinsichtlich der Frage nach medikamentenabhängigen Unterschieden in den Basisvariablen wie zum Beispiel Alter und Geschlecht werden die Gruppen der Ticlopidin und Thyreostatika induzierten Agranulozytosen mit der Gruppe der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosefälle bezüglich relevanter klinischer Basisparameter verglichen. Ein Teil der Daten wurde, wie bereits geschildert, retrospektiv über das Spontanerfassungssystem der AKdÄ erfasst und ausgewertet. Zum Einschluss kamen Meldungen, die nach der Definition der IAAAS und von Benichou und Mitarbeitern die Kriterien für eine Agranulozytose erfüllten. Aufgrund dieser Form der Datenerhebung war die Verfügbarkeit aller klinischen Daten zum Teil eingeschränkt. Zum Beispiel können Angaben zur Inzidenz der Agranulozytose nicht gemacht werden, da die Gesamtheit aller behandelten Patienten nicht bekannt ist. Eine Erweiterung der Daten erfolgte durch das Heranziehen einer Untersuchung von Weise aus dem Jahr 2000, der die Effizienz des Spontanerfassungssystems der AKdÄ zur klinischen Charakterisierung der gemeldeten Fälle untersuchte.

Hinsichtlich der Fragestellung wurden Agranulozytosefälle im Rahmen einer Behandlung mit Psychopharmaka, Ticlopidin und Carbimazol beziehungsweise Methimazol untersucht. Das Psychopharmaka-Kollektiv stellt hierbei eine relativ heterogene Gruppe aus verschiedenen Antipsychotika, Antikonvulsiva und Antidepressiva dar, bei denen wir von einer immunogenetischen Ätiologie ausgehen.

Der Vergleich des Psychopharmakakollektivs mit dem Ticlopidinkollektiv ergab folgende Ergebnisse: Der Anteil weiblicher Patienten in der Gruppe der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen lag deutlich höher als bei Patienten mit Ticlopidin induzierten Agranulozytosen, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Zudem muss bedacht werden, dass Ticlopidin in erster Linie bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, die einen höheren Anteil männlicher Patienten aufweisen, eingesetzt wird.

Hinsichtlich des Alters beim Vergleich beider Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied, der aber durch die unterschiedlichen Indikationsgebiete der Substanzen zu erklären ist. Vaskuläre Erkrankungen treten überwiegend im Senium (>60 Jahre) auf, und im Vergleich dazu manifestieren sich psychiatrische Erkrankungen mit dem entsprechenden Indikationsspektrum

für Antipsychotika vorwiegend im jungen Erwachsenenalter zwischen 20 und 30 Jahren. Es erstaunt daher, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit Psychopharmaka induzierter Agranulozytose dennoch mit 50,9 Jahren verhältnismäßig hoch ausfällt. Möglicherweise bildet dies ab, dass psychiatrische Erkrankungen häufig einen chronischen Verlauf nehmen, so dass auch im hohen Alter die Psychopharmaka noch eingenommen werden müssen. Des Weiteren muss auch bedacht werden, dass die Mehrzahl der Patienten im Psychopharmaka-Kollektiv mit Clozapin behandelt werden, einem Medikament, das erst bei Therapieresistenz oder ausgeprägter Negativsymptomatik, wie zum Beispiel bei Residualzuständen im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, eingesetzt wird. Diese Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und sind in der Regel älter.

Bei dem Vergleich der Komedikationen innerhalb der beiden Gruppen findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied in dem Sinne, dass die Patienten mit einer Ticlopidin induzierten Agranulozytose mehr zusätzliche Medikamente einnehmen. Dies war hinsichtlich des zuvor genannten deutlichen Unterschiedes des Durchschnittsalters auch zu erwarten, da mit zunehmendem Alter die Komorbidität und damit auch die Anzahl der entsprechenden zusätzlichen medikamentösen Therapien zunimmt, insbesondere im Zusammenhang mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, die fast regelmäßig eine antihypertensive Therapie nach sich ziehen. Bei der weiteren Betrachtung dieses Unterschiedes zwischen den Gruppen sollte jedoch auch beachtet werden, dass gerade Clozapin aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkung einer Agranulozytose für ein Patientenkollektiv vorbehalten ist, dass auf andere Antipsychotika zuvor nicht hinreichend reagiert hat. Es handelt sich damit im Verhältnis zu anderen psychiatrischen Patienten um ein besonders schwer psychiatrisch erkranktes Patientenkollektiv. Sowohl aufgrund eines zusätzlichen ungesunden Lebensstils dieser Patienten, aber auch durch nicht seltene Nebenwirkungen des Clozapins wie zum Beispiel eine Gewichtszunahme, eine Dyslipoproteinämie oder eine diabetogene Wirkung, leidet diese Patientenpopulation auch häufig an sehr unterschiedlichen Begleiterkrankungen. Dies sollte sich eigentlich ebenfalls an mehrfacher zusätzlicher Begleitmedikation zeigen. Da wir dies nicht zeigen können ist zu befürchten, dass es sich bei den chronisch psychiatrisch erkrankten Patienten insgesamt auch um ein medizinisch unzureichend versorgtes Patientenkollektiv handelt. Betrachtet man das Auftreten der Agranulozytose in Tagen nach Ersteinnahme der jeweiligen Substanz, so finden sich bei einem Vergleich der Mittelwerte deutliche Unterschiede. Schaut man sich jedoch die Standardabweichungen der beiden Kollektive an, so wird deutlich, dass es insbesondere bei der Psychopharmaka-Gruppe viele Ausreißer nach oben gibt, die den Mittelwert entsprechend beeinflussen. Diese wurden im Ergebnisteil identifiziert und

exemplarisch charakterisiert. Da wir bei beiden Substanzgruppen von einer gemeinsamen oder ähnlichen immunogenetischen Ätiologie ausgingen, waren hier hinsichtlich des Auftretens der Agranulozytose nach Exposition mit der jeweiligen Substanz keine bedeutenden Unterschiede zu erwarten.

Im Vergleich der Gruppe der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit der der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen hinsichtlich des Geschlechts muss bedacht werden, dass Frauen etwa vier Mal häufiger von einer immunogenen Hyperthyreose (Morbus Basedow) betroffen sind als Männer. Mit steigendem Alter gleicht sich dieses Verhältnis allerdings wieder aus, die Männer erkranken offensichtlich später (Okamura et al., 1987). Dieses ungleiche Verhältnis hinsichtlich des Erkrankungsbeginns zeigt sich auch im Vergleich des Psychopharmaka- mit dem Thyreostatika-Kollektiv hochsignifikant. Da aber aufgrund des Rekrutierungsdesigns der vorliegenden Untersuchung kein Rückschluss auf die Gesamtzahl der mit Thyreostatika oder Psychopharmaka behandelten Patienten getroffen werden kann, sind auch hier die Ergebnisse beider Untersuchungen im Vergleich rein deskriptiv zu beurteilen. Unsere Ergebnisse lassen nicht vermuten, dass sich das Geschlechterverhältnis bei der immunogenen Hyperthyreose wie oben beschrieben wieder ausgleicht. Es ist jedoch denkbar, dass im höheren Alter operative Therapiemethoden bevorzugt angewandt werden beziehungsweise auf die Radiojodtherapie zurückgegriffen wird und danach die Schilddrüsenhormone oral substituiert werden.

Auch hinsichtlich des Alters ergeben sich deskriptiv hochsignifikante Unterschiede bei einem Vergleich der beiden Gruppen. Die Hyperthyreose tritt bei den Frauen in der Regel um das 35. Lebensjahr auf, bei den Männern etwa in der fünften Lebensdekade. Psychiatrische Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis hingegen manifestieren sich oftmals aber bereits in der zweiten bis dritten Lebensdekade. Auch hier kann der signifikante Altersunterschied also durch die unterschiedlichen Indikationsgebiete beider Medikamente erklärt werden.

Bei einem Vergleich der Anzahl der Begleitmedikationen zwischen beiden Kollektiven konnte ebenso wie im Vergleich Psychopharmakagruppe versus Ticlopidingruppe ein signifikanter Unterschied gefunden werden: die mit Thyreostatika behandelten Patienten erhielten signifikant mehr Komedikamente. Da diese aber in der Regel jünger waren als die Patienten der Ticlopidingruppe, kann dies als eine Bestätigung der bereits im Vorfeld hypostasierten möglichen medizinischen Unterversorgung psychiatrischer Patienten gewertet werden.

Unter dem Aspekt des Auftretens der Agranulozytose nach Ersteinnahme der jeweiligen Substanz gibt es ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Bei dem Kollektiv der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen bestanden kürzere Expositionszeiten. Da, wie bereits angeführt, bei Thyreostatika induzierten Agranulozytosen mitunter Antikörper gegen neutrophile Granulozyten nachgewiesen wurden (siehe 1.5.2.2.), spiegelt dies möglicherweise auf klinischer Ebene den Vorbefund in den Krankheitsprozess involvierter Antikörper mit zeitlich kürzerer Pathophysiologie wider.

Zusammenfassend finden sich überwiegend Unterschiede in den verglichenen Agranulozytosegruppen, die aus den verschiedenen Indikationsgebieten der jeweiligen Substanzen, den damit verbundenen epidemiologischen Besonderheiten der Erkrankungen, und dem unterschiedlichen Rekrutierungsdesign der verglichenen Studien zu erklären sind. Der signifikante Unterschied beim Vergleich der Expositionsdauer im Fall der Thyreostatika-induzierten Agranulozytosen könnte allerdings ein Hinweis für eine medikamentenabhängige unterschiedliche Ätiologie der Agranulozytose sein.

#### **4.2. Hypothese 2: Genetische Varianten des Fc- $\gamma$ -Rezeptors können das individuelle Risiko für das Auftreten einer Agranulozytose modulieren.**

Um das individuelle genetische Risiko für Arzneimittel induzierte Agranulozytosen mit möglicherweise ähnlichem Hintergrund zu untersuchen, verglichen wir die Frequenzen funktionell relevanter Polymorphismen des Fc- $\gamma$ -Rezeptors (Fc- $\gamma$ -RIIa, Fc- $\gamma$ -RIIIa, Fc- $\gamma$ -RIIIb) bei Patienten mit einer Psychopharmaka, Ticlopidin und Thyreostatika induzierten Agranulozytose und einer Kontrollgruppe. Der Hintergrund, den Fokus auf die Fc- $\gamma$ -Rezeptoren zu richten, basierte auf den folgenden Annahmen: 1. Fc- $\gamma$ -Rezeptoren modulieren die Funktion der Leukozyten und haben damit Einfluss auf die Abwehr von Fremdkörpern und die Immunregulation. 2. Fc- $\gamma$ -Rezeptoren finden sich vorwiegend auf den neutrophilen Granulozyten, den Zielzellen der Agranulozytose. 3. Einzelne klinisch relevante Polymorphismen sind für die Fc- $\gamma$ -Rezeptoren beschrieben worden, zum Beispiel für die Heparin induzierte Thrombozytopenie.

Die in dieser Untersuchung erhobenen Befunde konnten keinen allgemeinen Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko aufzeigen, eine Arzneimittel induzierte Agranulozytose zu entwickeln mit dem Vorliegen bestimmter Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen. Auch für die einzelnen untersuchten

Substanzgruppen, Psychopharmaka, Thrombozytenaggregationshemmer und Thyreostatika, konnte kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass die Fc- $\gamma$ -Rezeptoren mit großer Wahrscheinlichkeit keine entscheidende Rolle bei der Entstehung der untersuchten Arzneimittel induzierten Agranulozytose spielen.

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Ergebnisse unseres Kontrollkollektivs wurden im Folgenden mit bereits veröffentlichten Daten zum Ausschluss falsch negativer Ergebnisse verglichen. Dies war deswegen notwendig, da bisher noch keine Untersuchungen zur Verteilung der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen bei psychisch kranken Menschen vorliegen. Die Kontrollgruppe der vorliegenden Untersuchung bestand aus 75 Fällen. Der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-IIa mit dem Allel R/R war zu 21,3% vertreten, die Allele R/H und H/H zu 46,7% beziehungsweise zu 32,0%. Der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-IIIa mit dem Allel F/F lag zu 45,3% vor, die Allele F/V und V/V zu 38,7% und 16,0%. Der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-IIIb mit dem NA2/NA2-Phänotyp war zu 41,3% vertreten, der heterozygote Typ zu 44,0% und der NA1/NA1-Phänotyp zu 14,7%.

Ähnlich umfangreich wie in unserer Untersuchung analysierten Torkildsen und Mitarbeiter Polymorphismen von drei Fc- $\gamma$ -Rezeptor Untereinheiten bei Gesunden. Sie verglichen die Häufigkeit der jeweiligen Allele in der norwegischen Population mit dem Vorkommen dieser Allele bei einer ethnischen Minorität Norwegens (Sami Bevölkerung). Der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-IIa mit den Allelen R/R fand sich zu 32,5%, die Allele R/H beziehungsweise H/H zu 47,0% respektive 20,5%. Der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-IIIa mit dem Allel F/F lag zu 48,9% vor, die Allele F/V und V/V zu 37,4% und 13,7%. Der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-IIIb mit dem NA2/NA2-Genotyp war zu 42,3% vertreten, der heterozygote Typ zu 45,2% und der NA1/NA1-Genotyp zu 12,5%. Insgesamt zeigte unser Kontrollkollektiv eine ähnliche Verteilung der entsprechenden Polymorphismen. Zumindest im Vergleich mit der Studie von Torkildsen bildete unsere Kontrollgruppe ein repräsentatives Kollektiv ab. Lediglich bei den homozygoten Genotypen für den Fc- $\gamma$ -RIIa-Rezeptor (H/H beziehungsweise R/R) zeigen sich diskrete Unterschiede.

In einer weiteren Studie von Carlsson und Mitarbeitern wurden die Verteilungen der Polymorphismen des Fc- $\gamma$ -RIIa-Rezeptors in der deutschen Normalbevölkerung erhoben. Verglichen wurde in jener Studie ein gesundes Kollektiv mit einem Kollektiv, bei dem eine Heparin induzierte Thrombozytopenie aufgetreten war. Untersucht wurden die Häufigkeiten der Polymorphismen des Fc- $\gamma$ -RIIa-Rezeptors bei 256 Probanden. Homozygote Träger des R/R-Allels waren zu 19,9% vertreten. Der heterozygote Typ trat zu 52,4% auf, der H/H-Genotyp war

zu 27,7% vertreten. Die Verteilung der Genotypen wie sie in der vorliegenden Untersuchung auftritt war also ähnlich.

Insgesamt gelang es also scheinbar mit unserer Kontrollgruppe der vorliegenden Untersuchung ein repräsentatives Abbild der Verteilungen der jeweiligen Polymorphismen der Fc- $\gamma$ -Rezeptoren bei Gesunden darzustellen. Es muss zwar die Einschränkung gemacht werden, dass es sich bei unserem Kontrollkollektiv nicht um gesunde Probanden, sondern um psychisch kranke Patienten handelte, die Ergebnisse zeigen aber, dass sich die Verteilung der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen bei psychisch Kranken nicht von der bei der gesunden Bevölkerung unterscheidet.

Ein Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung der Polymorphismen der Fc- $\gamma$ -Rezeptoren bei Patienten mit Arzneimittel induzierten Agranulozytosen mit Literaturdaten war nicht möglich, da dies die erste Studie ist, die genetische Variationen des Fc- $\gamma$ -Rezeptors im Hinblick auf eine ätiologische Assoziation mit der Arzneimittel induzierten Agranulozytose untersucht hat.

#### **4.3. Limitationen der Untersuchung**

Bezüglich des Studiendesigns und der statistischen Analyse dieser Arbeit gibt es einige Limitationen: Zum Beispiel wurden Fall- und Kontrollgruppe unterschiedlich rekrutiert. Während die Patienten mit einer Agranulozytose systematisch ausgewählt wurden. Die Kontrollpatienten nahmen wir konsekutiv in die Studie auf.

Des Weiteren wurde bislang nur in wenigen ausgewählten Populationen die Häufigkeiten bestimmter Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen bestimmt. In diesen Studien konnten abhängig vom ethnischen Ursprung eine moderate Polymorphie der Fc- $\gamma$ -Rezeptoren nachgewiesen werden. Zudem war dies die erste Studie, in der diese Polymorphismen in einem Kollektiv aus psychiatrischen Patienten bestimmt wurden. Es kann nicht in letzter Konsequenz ausgeschlossen werden, dass sich in einem Kollektiv aus Patienten mit psychischen Erkrankungen andere Häufigkeitsverteilungen finden könnten.

Außerdem wären zusätzliche Kontrollgruppen wünschenswert gewesen, in denen die Medikation aus Thyreostatika oder Ticlopidin bestanden hätte.

Auch wenn unser Untersuchungskollektiv zusammen mit dem von Claas das größte Untersuchungskollektiv nichtjüdischer kaukasischer Patienten mit einer Clozapin induzierten

Agranulozytose ist, so ist die geringe Fallzahl der untersuchten Arzneimittel induziertern Agranulozytosen der wichtigste limitierende Faktor. Existierten jedoch deutliche Zusammenhänge, so sollten auch geringe Fallzahlen signifikante Ergebnisse produzieren.