

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie

**Die Rolle der Fc- $\gamma$ -Rezeptor  
Polymorphismen bei der Ätiopathogenese  
der Arzneimittel induzierten  
Agranulozytose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung  
der medizinischen Doktorwürde  
der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von  
**Timo Krüger**  
aus Leer/Ostfriesland

Referent: PD Dr. med. M. Dettling

Korreferent: Univ. Prof. Dr. med. R. Kreutz

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 10.10.2006

# **Meiner Familie**

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
1.1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	6
1.2. Die Arzneimittel-induzierte Agranulozytose.....	8
1.2.1. Definition: .....	8
1.2.2. Epidemiologische Daten.....	9
1.2.3. Klinik und Therapie.....	9
1.3. Hypothesen zur Pathogenese idiosynkratischer Arzneimittelwirkungen .....	11
1.3.1. Indirekte Toxizität durch reaktive Metaboliten .....	11
1.3.2. Immunologische Mechanismen .....	13
1.3.3. Genetisch determinierte Prädisposition .....	14
1.3.4. Die genetische Prädisposition Arzneimittel-induzierter Agranulozytosen am Beispiel von Clozapin, Ticlopidin und Carbimazol/Methimazol.....	16
1.4. Die Rolle des Fc- $\gamma$ -Rezeptors.....	18
1.5. Epidemiologische Vorbefunde hinsichtlich Arzneimittel-induzierter Agranulozytosen .....	21
1.5.1. Psychopharmaka .....	22
1.5.2. Non-Psychopharmaka.....	23
1.6. Überlegungen und Hypothesen.....	25
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>26</b>
2.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....	26
2.2. Prinzip der Datenerhebung.....	26
2.3. Datenverarbeitung und -auswertung.....	28
2.4. Durchführung der Blutentnahmen .....	28
2.5. Genotypisierung der Fc- $\gamma$ -Rezeptor-Polymorphismen .....	28
2.6. Statistik .....	29
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs (Gesamtkollektiv) .....	30
3.1.1. Geschlecht und Altersverteilung:.....	30
3.1.2. Komedikationen.....	31
3.1.3. Verlauf der Blutbildschädigung .....	32
3.2. Beschreibung der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen.....	34
3.2.1. Geschlechts- und Altersverteilung .....	34
3.2.2. Pharmakotherapie mit Clozapin und anderen Psychopharmaka.....	35
3.2.3. Verlauf der Blutbildschädigung im Psychopharmakakollektiv .....	37
3.3. Beschreibung der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen .....	39
3.3.1. Geschlecht und Altersverteilung .....	39
3.3.2. Pharmakotherapie mit Ticlopidin.....	40
3.3.3. Verlauf der Blutbildschädigung .....	41

<b>3.4.</b>	<b>Beschreibung der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen.....</b>	<b>43</b>
3.4.1.	Geschlecht- und Altersverteilung.....	43
3.4.2.	Pharmakotherapie mit Thiamazol und Carbimazol.....	44
3.4.3.	Verlauf der Blutbild-Schädigung im Thyreostatikakollektiv.....	46
<b>3.5.</b>	<b>Vergleich des Kollektivs der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit dem Kontrollkollektiv.....</b>	<b>47</b>
3.5.1.	Geschlecht.....	47
3.5.2.	Alter.....	48
<b>3.6.</b>	<b>Vergleich des Kollektivs der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit dem der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen. ....</b>	<b>48</b>
3.6.1.	Geschlecht.....	48
3.6.2.	Alter.....	48
3.6.3.	Vergleich der Komedikation.....	49
3.6.4.	Auftreten der Agranulozytose.....	49
<b>3.7.</b>	<b>Vergleich des Kollektivs der Psychopharmaka induzierten Agranulozytosen mit dem der Thyreostatika induzierten Agranulozytosen.....</b>	<b>49</b>
3.7.1.	Geschlecht.....	49
3.7.2.	Alter.....	50
3.7.3.	Komedikation.....	50
3.7.4.	Auftreten der Agranulozytose.....	50
<b>3.8.</b>	<b>Therapie mit Wachstumsfaktoren (GCSF).....</b>	<b>51</b>
<b>3.9.</b>	<b>Ausgang der Agranulozytose.....</b>	<b>51</b>
<b>3.10.</b>	<b>Ergebnisse der Genotypisierung des Fc-<math>\gamma</math>-Rezeptors.....</b>	<b>52</b>
3.10.1.	Klinische Variablen der untersuchten Agranulozytosefälle.....	52
3.10.2.	Genotypisierung der Kontrollgruppe.....	54
3.10.3.	Fc- $\gamma$ -Genotypisierung der Gesamt-Agranulozytosefälle.....	54
3.10.4.	Fc- $\gamma$ -Genotypisierung im Clozapin Kollektiv.....	54
3.10.5.	Fc- $\gamma$ -Genotypisierung im Ticlopidin-Kollektiv.....	55
3.10.6.	Fc- $\gamma$ -Genotypisierung im Methimazol/Carbimazol-Kollektiv.....	55
<b>3.11.</b>	<b>Vergleich der Häufigkeiten der Fc-<math>\gamma</math>-Rezeptor-Polymorphismen.....</b>	<b>56</b>
3.11.1.	Kollektiv der Clozapin induzierten Agranulozytosen.....	57
3.11.2.	Kollektiv der Ticlopidin induzierten Agranulozytosen.....	57
3.11.3.	Kollektiv der Methimazol/Carbimazol induzierten Agranulozytosen.....	57
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1.</b>	<b>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.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2.</b>	<b>Hypothese 2: Genetische Varianten des Fc-<math>\gamma</math>-Rezeptors können das individuelle Risiko für das Auftreten einer Agranulozytose modulieren.....</b>	<b>66</b>
<b>4.3.</b>	<b>Limitationen der Untersuchung.....</b>	<b>68</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS:.....</b>	<b>71</b>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf (Seite 80-81) wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf (Seite 80-81) wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **Danksagung**

Für die Bereitstellung dieses Themas und die ständige Unterstützung bei dieser Arbeit bedanke ich mich sehr bei meinem Doktorvater PD Dr. med. M. Dettling. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Müller-Oerlinghausen für die Unterstützung bei der Recherche und Bereitstellung der Daten in der AKdÄ-Köln danken.

## **Eidstattliche Erklärung**

Ich, Timo Horant Krüger erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Rolle der Fc- $\gamma$ -Rezeptor Polymorphismen bei der Ätiopathogenese der Arzneimittel induzierten Agranulozytose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift