

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse Perazin

3.1.1 Zahl der untersuchten mit Perazin behandelten Patienten

Für diese Arbeit konnte zurückgegriffen werden auf Daten von 102 für CYP2D6 genotypisierte Patienten, die aufgrund von akuten psychotischen Erkrankungen unter den üblichen klinischen Bedingungen mit Perazin behandelt wurden, und untersucht und dokumentiert wurden.

Die Zahl der Untersuchungen an Patienten unter Perazin ist oft größer, da bei den statistischen Analysen für diese Doktorarbeit aus der Multicenterstudie auf eine größere Anzahl von Untersuchungen unter Perazintherapie zurückgegriffen werden konnte.

Die erfassten Tagesdosen lagen zwischen 50 und 700 mg, woraus Serumkonzentrationen von Perazin bis 528 µg/L resultierten.

3.1.2 Abhängigkeit der Perazin-Serumspiegel von der täglich gegebenen Dosis

In der folgenden Tabelle 6 wird eine Übersicht gegeben über den Mittelwert der gemessenen Blutkonzentrationen von Perazin und Desmethylperazin in Abhängigkeit von der täglich gegebenen Dosis des Medikamentes. In Klammern angegeben ist das 95%-Konfidenzintervall.

Tab. 6: Blutkonzentrationen in Abhängigkeit von der täglich gegebenen Perazindosis

Dosis	Perazin-Serumspiegel in µg/L	Desmethylperazin-Serumspiegel in µg/L
Unter 100 mg/die	52,3 (8,5-96,2)	28,2 (17,4-39,0)
100-200 mg/die	30,1 (21,1-39,1)	37,3 (21,0-53,6)
200-400 mg/die	95,5 (76,4-114,6)	109,1 (75,8-142,3)
über 400 mg/die	153,9 (128,4-179,5)	155,6 (121,4-189,7)

Die Perazin-Blutspiegel stiegen mit steigender Dosis. Auch die Desmethylperazin-Serumspiegel stiegen in linearer Weise mit der Dosis ($p < 0.001$, Trend-Test). Dieser Zusammenhang ist im Folgenden auch durch eine Korrelationsgraphik (Abbildung 5) dargestellt.

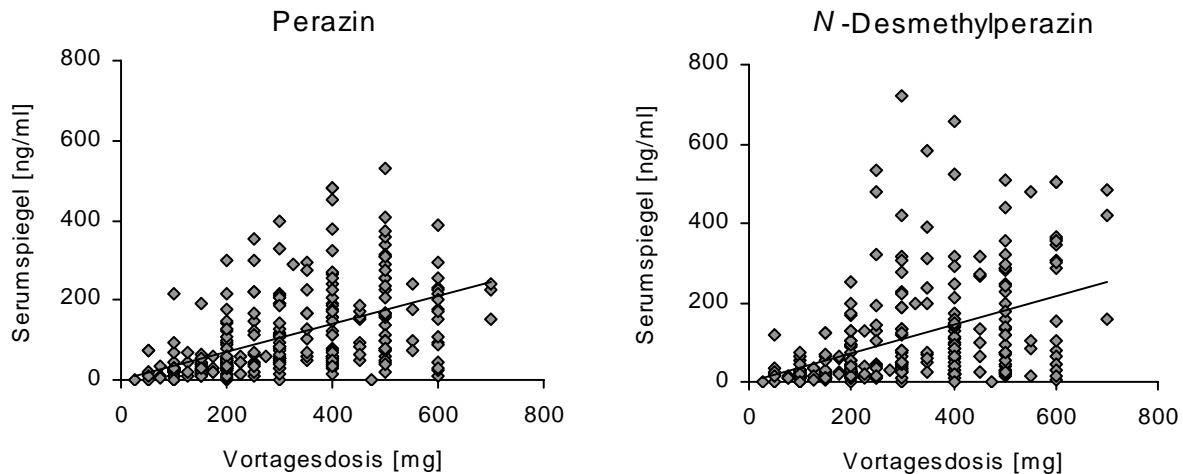


Abb. 5: Korrelation der Perazin-Tagesdosen mit der Serum-Konzentration
Vergleich der gemessenen Serum-Konzentrationen mit der Tagesdosis von Perazin:
Steigung der Korrelationsgeraden = 0,353,
N-Desmethylperazin: Steigung der Korrelationsgeraden = 0,361

In Abbildung 5 ist dargestellt, wie die unterschiedlichen Dosierungen mit den Blutspiegeln korrelieren. Wie oben ausgeführt besteht eine Beziehung zwischen der Dosis und den jeweiligen Blutspiegeln. Dieser Zusammenhang ist auch statistisch signifikant ($p < 0.001$). Andere Einflussfaktoren, wie z.B. das Körpergewicht, das Geschlecht, die Rauchgewohnheiten oder genetische Faktoren spielen für die individuelle Variabilität der Blutspiegel eine Rolle.

3.1.3 Häufigkeitsverteilung der CYP2D6-Genotypen in der Gruppe der mit Perazin behandelten Patienten

Die Frequenz von relevanten metabolischen Polymorphismen von CYP2D6 in der Untersuchungsgruppe konnte für 102 Patienten festgestellt werden. Die Verteilung auf die verschiedenen Genotypen entsprach mit 7,8% PM, 40,1% IM, 49% EM und 2,9% UM den Erwartungen für eine kaukasische Bevölkerung. Es fanden sich neun verschiedene Allele des CYP2D6-Gens.

Tab. 7: Kombinationen von mutanten Allelen der CYP2D6 in der Stichprobe perazinbehandelter Patienten

Cytochrom-P450-Enzyme			
Metabolischer Phänotyp	Gesamtanzahl der Patienten n (%)	CYP2D6 Genotyp	Anzahl n
UM (drei oder mehr aktive Gene)	3 (2,9%)	2x2/1	2
		2x2/2	1
EM (zwei aktive Gene)	50 (49%)	1/1	36
		1x2/4	1
		1/2	7
		2/2	3
		1/10	1
		10/10	1
		1/9	1
IM (ein aktives Gen)	41 (40,1%)	1/4	26
		1/6	3
		1/3	2
		2/4	5
		4/9	2
		4/10	1
		2/5	1
		5/9	1
		PM (defizient)	8 (7,8%)
4/5	1		
3/5	1		
3/3	1		

3.1.4 Abhängigkeit der Perazin-Konzentration vom CYP2D6-Genotyp

In den Tabellen 8-11 wird eine Zusammenstellung von allen Perazinspiegeln sowie der Spiegel des ebenfalls antipsychotisch wirksamen Stoffwechselproduktes Desmethylperazin mit der Anzahl aktiven CYP2D6-Allele gegeben (Angabe des Median und der Spannweite, über die sich die gemessenen Werte erstreckt haben, sowie des Minimum- und des Maximumwertes). Ein Teil des Schwankungsbereiches erklärt sich hierbei durch die unterschiedlich hohen Dosierungen. In Tabelle 8 und 9 bezieht sich die Anzahl (n) auf separate Blutkonzentrationsbestimmungen, d.h. teilweise sind hier die gleichen Patienten mehrfach erfasst.

Tab. 8: Perazin-Blutkonzentrationen in µg/L

CYP2D6-Allele	(n)	Median der Blutkonzentration	Spannbreite (Minimum bis Maximum)
0 PM	19	85,0	26,0 – 269,0
1 IM	109	80,0	0,0 – 528,0
2 EM	145	53,0	0,0 – 705,0
3 UM	11	64,0	9,0 – 301,0
Jonckheere-Terpstra-Trend-Test		p = 0,058	

Der Median der Blutkonzentration zeigte die geringste Konzentration bei den UM und die höchste Konzentration bei den PM. Dieser Trend war grenzwertig signifikant nach dem Jonckheere-Terpstra-Trend-Test ($p = 0,058$). Eine Beziehung zwischen Metabolisierer-Typ und Blutkonzentration ist somit festzustellen.

Tab. 9: Desmethylperazin-Blutkonzentrationen in µg/L

CYP2D6-Allele	(n)	Median der Blutkonzentration	Spannbreite (Minimum bis Maximum)
0 PM	19	66,0	14,0 – 657,0
1 IM	109	71,0	0,0 - 720,0
2 EM	145	36,0	0,0 - 622,0
3 UM	11	48,0	10,0 - 478,0
Jonckheere-Terpstra-Trend-Test		p = 0,19	

Die Tendenz zu fallenden Serum-Konzentrationen mit steigender Anzahl der aktiven Allele der CYP2D6 war bei Desmethylperazin nicht statistisch signifikant.

3.1.5 Abhängigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen von der Perazin- und Desmethylperazin-Blutkonzentration und vom Genotyp der CYP2D6

Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in Zusammenhang gesetzt mit der gemessenen Serum-Konzentration von Perazin, die dabei in drei Gruppen unterteilt wurden:

Serum-Konzentrationsbereiche unter 50 µg/L, Serum-Konzentrationsbereiche von 50 bis 200 µg/L und Serum-Konzentrationsbereiche über 200 µg/L.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit des Auftretens von klinisch feststellbaren Nebenwirkungen zwischen den drei Gruppen fand sich nicht.

In der folgenden Tabelle werden die aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit dem Genotyp der CYP2D6 in Beziehung gesetzt.

Die in der Tabelle aufgeführten Prozentangaben bezeichnen den Anteil der Träger von Nebenwirkung bei den spezifischen Genotypen bezogen auf Patienten mit diesem Genotyp.

Tab. 10: UAW in Abhängigkeit von den verschiedenen Genotypen der CYP2D6

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Cytochrom-P450-2D6-Allele			
	Anzahl der Patienten mit UAW in totalen Zahlen (und %)			
Code	0 Allele	1 Allel	2 Allele	3 Allele
1 Hypokinese/Akinese	2 (20%)	19 (34%)	27 (34%)	3 (50%)
2 Rigor	3 (30%)	27 (48%)	33 (42%)	3 (50%)
3 Tremor (feinschlägig)	5 (50%)	29 (52%)	42 (53%)	3 (50%)
4 Tremor (mittel bis grobschlägig)			4 (5%)	
5 Akathisie	2 (20%)	14 (25%)	17 (22%)	3 (50%)
6 Frühdyskinesie		7 (13%)	11 (14%)	

Ergebnisse Perazin

7 Spätdyskinesie	1 (10%)		2 (3%)	1 (17%)
8 Neuroleptisches Syndrom				
9 Krampfanfälle		2 (4%)	1 (1%)	
10 Suizid (auch Versuch)	1 (10%)	5 (9%)	3 (4%)	1 (17%)
11 Delir				
12 Müdigkeit		28 (50%)	40 (51%)	3 (50%)
13 Schlafstörungen	4 (40%)	22 (40%)	29 (37%)	3 (50%)
14 Schwindelgefühl	1 (10%)	9 (16%)	16 (20%)	1 (17%)
15 Kollaps		1 (2%)	1 (1%)	1 (17%)
16 Miktion erschwert		2 (4%)	5 (6%)	
17 Akkomodationsstörungen	2 (20%)	14 (25%)	25 (32%)	2 (33%)
18 Schwitzen	1 (10%)	6 (11%)	7 (9%)	1 (17%)
19 Obstipation	2 (20%)	8 (14%)	14 (18%)	2 (33%)
20 Diarrhoe	1 (10%)	3 (5%)	3 (4%)	
21 Übelkeit	1 (10%)	3 (5%)	5 (6%)	
22 Tachykardien	1 (10%)	3 (5%)	5 (6%)	
23 Andere Herzrhythmusstörungen			1 (1%)	
24 Innere Unruhe	3 (30%)	26 (46%)	38 (48%)	3 (50%)
25 Depression	3 (30%)	17 (30%)	28 (35%)	3 (50%)
26 Antriebslosigkeit	2 (20%)	9 (16%)	22 (28%)	3 (50%)
27 Haut-Exantheme		1 (2%)	2 (67%)	
28 Andere allergische Reaktionen		1 (2%)		
29 Blutbildveränderungen		4 (7%)	8 (10%)	
30 Transaminasen-Erhöhungen		8 (14%)	14 (18%)	
31 Galaktorrhoe	1 (10%)	1 (2%)		
32 Gynäkomastie				
33 Zyklusstörungen	1 (10%)	3 (5%)	6 (8%)	1 (17%)
34 Hypersalivation	1 (10%)	5 (9%)	12 (15%)	1 (17%)
35 Mundtrockenheit	3 (30%)	16 (29%)	28 (35%)	2 (33%)
36 Ödeme		1 (2%)	2 (3%)	1 (17%)
37 Andere Nebenwirkungen		10 (18%)	8 (10%)	
Gesamtzahl (n = 151)	n = 10	n = 56	n = 79	n = 6

Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Genotypen nach dem exakten Fischer Test ($p < 0,05$) findet sich nur bei zwei Fällen (Spätdyskinesie und Müdigkeit). Ansonsten sind zwischen den Gruppen mit verschiedenen aktiven CYP2D6-

Allelen keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der UAW festzustellen.

Die extrapyramidalen Nebenwirkungen wurden mit der EPS-Skala nach Simpson und Angus (1970) bestimmt. Die Skala hat 10 Items. Die folgende Tabelle listet die einzelnen Items auf und stellt dar, ob deren Ausprägung sich signifikant zwischen langsamen und schnellen Metabolisierern in der Stichprobe der Untersuchung unterscheidet. Eine Überprüfung der Werte auf signifikante Unterschiede wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. In Klammern ist unter dem Mittelwert jeweils der Bereich des 95% CI (Konfidenzintervall) angegeben.

Tab. 11: EPS in Abhängigkeit von den verschiedenen Genotypen der CYP2D6

EPS-Symptome	Mittelwerte	Mittelwerte	Mittelwerte	Mittelwerte	Signifikanz nach Kruskal-Wallis-Test
	PM	IM	EM	UM	
1. Gang	0,4 (-0,3-1,1)	0,6 (0,5-0,8)	0,4 (0,3-0,8)	0,8 (0,2-1,4)	0,062
2. Herunterfallen der Arme	0,3 (-0,4-1,1)	0,3 (0,3-0,6)	0,2 (0,3-0,5)	0,5 (0,2-1,1)	0,087
3. Rigidität in den Schultern	0,2 (-0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,6)	0,4 (0,2-0,5)	0,6 (0,3-1,2)	n.s.
4. Rigidität im Ellenbogengelenk	0,3 (-0,2-0,8)	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,2-0,5)	0,7 (0,3-1,2)	0,083
5. Rigidität im Handgelenk	0,3 (-0,2-0,8)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,5 (0,1-1,0)	n.s.
6. Pendelbewegung der Beine	0,3 (-0,4-1,1)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,5)	0,5 (0,1-0,8)	n.s.
7. Rigidität der Nackenmuskulatur	0,1 (-1,2-0,3)	0,2 (0,3-0,1)	0,2 (0,1-0,3)	0,5 (0,1-0,8)	n.s.
8. Glabella-Reflex	0,5 (-0,1-1,1)	0,3 (0,3-0,6)	0,6 (0,4-0,8)	0,0 (0,0-0,0)	0,022
9. Tremor	0,9 (-0,0-1,0)	0,5 (0,3-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,1-0,8)	n.s.
10. Speichelsekretion	0,0 (0,0-0,0)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,1 (-0,1-0,3)	0,095
Summe:	2,9 (-1,9-7,7)	3,6 (2,8-4,5)	3,2 (2,4-3,9)	4,6 (1,4-7,9)	n.s.

Insgesamt ist der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nicht groß. Eine Tendenz zu höheren Scores ist bei den UM festzustellen. Diese ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Neben den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen ist das Auftreten einer Akathisie eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Antipsychotika-Therapie. In dieser Studie wurde versucht, das Vorhandensein und das Ausmaß einer Akathisie mit der Barnes Akathisie Rating Skala (BARS) abzubilden. Die Skala hat vier Items. Die folgende Tabelle listet die entsprechenden Items auf und stellt Unterschiede in der Ausprägung sich zwischen langsamen und schnellen Metabolisierern innerhalb der Stichprobe dar. Auch diesmal wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt, um die Signifikanz der Ergebnisse abzuschätzen.

In Klammern unter dem Mittelwert steht jeweils das 95%-Konfidenzintervall. Auch hier wurde eine Darstellung der Mittelwerte bevorzugt, da der Median meist 0 wäre.

Tab. 12: Symptome der Akathisie in Abhängigkeit von den verschiedenen Genotypen der CYP2D6

Item nach BAR-Skala	Mittelwert PM	Mittelwert IM	Mittelwert EM	Mittelwert UM	P-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
1. objektiv festzustellende Bewegungsstörungen	0,0 (0,0-0,0)	0,1 (0,0-0,2)	0,2 (0,0-0,3)	0,5 (0,1-0,8)	0,013
2. subjektiv empfundene Unruhe	0,3 (-0,05-0,6)	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,5 (0,1-1,0)	0,293
3. subjektive Belastung durch die Unruhe	0,5 (-0,2-1,2)	0,6 (0,5-0,8)	0,8 (0,6-1,0)	0,5 (0,3-1,7)	0,486
4. globale klinische Beurteilung der Akathisie	0,3 (-0,2-0,6)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	1,0 (0,3-1,7)	0,233
Summe:	1,1 (-0,2-2,4)	1,8 (1,3-2,3)	2,2 (1,7-2,7)	2,5 (0,7-4,1)	0,354

Ein statistisch signifikanter Unterschied nach Kruskal-Wallis-Test lässt sich feststellen bei den objektivierbaren Bewegungsstörungen ($p < 0,05$). Auffällig ist hier ein systematischer Trend zu steigenden Werten, je schneller die genetisch vorausgesagte Metabolisierung ist ($PM < IM < EM < UM$). Bei den übrigen Test-Items ist es auch hier so, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gegeben hat. Die Poor Metabolizer sind in dieser Stichprobe eher weniger betroffen als die anderen genetischen Gruppen.

3.1.6 Abhängigkeit der therapeutischen Wirkung (Besserung der PANSS-Werte) von der Blutkonzentration und der Zahl aktiver CYP2D6-Allele

In den Tabellen 13 und 14 wird die Beziehung der Perazin-Konzentration im Serum zum erzielten Behandlungserfolg, gemessen an der Veränderung der Werte auf der PANSS-Skala, dargestellt. Für die Darstellung des Behandlungserfolgs wurden die erreichten Punkte auf der Positivskala und der Negativskala sowie die Summe der globalen Items jeweils zum Untersuchungszeitpunkt U2 oder U3 notiert. Die bei der U1 gezählte Summe wurde jeweils davon abgezogen. Somit ist die Besserung des Befundes gemäß der PANSS hier umso deutlicher gewesen, desto kleiner die nach Subtraktion angegebene Zahl ist.

Tab. 13: Erreichter Therapieerfolg zum Zeitpunkt der U2 in Abhängigkeit von der Perazin-Serum-Konzentration

Perazin-Serum – Konzentration	Punkte der PANSS-Skala : Angabe des Median der Differenz (Minimumwert - Maximumwert)		
	<i>Differenz U2-U1 für Positiv-Symptome</i>	<i>Differenz U2-U1 für Negativ-Symptome</i>	<i>Differenz U2-U1 für globale Items</i>
Unter 50 µg/L	-4 (6 bis -20)	-2 (13 bis -20)	-6 (20 bis -33)
50 – 200 µg/L	-5 (9 bis -21)	-2 (13 bis -25)	-4,5 (19 bis -42)
Über 200 µg/L	-4 (4 bis -17)	-2 (5 bis -20)	-5 (-4 bis -27)

Tab. 14: Erreichter Therapieerfolg zum Zeitpunkt der U3 in Abhängigkeit von der Perazin-Serum-Konzentration

Perazin-Serum – Konzentration	Punkte der PANS–Skala : Angabe des Median der Differenz (Minimumwert - Maximumwert)		
	<i>Differenz U3–U1 für Positiv-Symptome</i>	<i>Differenz U3-U1 für Negativ-Symptome</i>	<i>Differenz U3-U1 für globale Items</i>
Unter 50 µg/L	- 7 (17 bis -21)	-3 (9 bis -24)	-8 (28 bis -34)
50 – 200 µg/L	-5,5 (6 bis -21)	-3 (9 bis -27)	-8 (16 bis -41)
Über 200 µg/L	-6 (6 bis -19)	-3 (5 bis -24)	-9 (8 bis -33)

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass es keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Keine der geprüften Differenzen der PANSS-Teilstudien (Positiv-Symptome, Negativ-Symptome, globale Symptome) in Abhängigkeit von den Blutkonzentrations-Gruppen war signifikant nach dem Kruskal-Wallis-Test. Es war in unserer Stichprobe nicht abzulesen, dass eine höhere Blutkonzentration des Antipsychotikums Perazin mit einem besseren Behandlungserfolg korreliert.

In der folgenden Tabellen 15 und 16 wird der erzielte Behandlungserfolg (gemessen an der Veränderung der PANS-Skalen-Werte) in Beziehung gesetzt zu der Zahl der aktiven Allele der CYP2D6. Um den Behandlungserfolg darzustellen, wurden die erreichten Punkte auf der Positivskala und der Negativskala sowie die Summe der globalen Items jeweils zum Untersuchungszeitpunkt U2 oder U3 notiert. Die bei der U1 gezählte Summe in den einzelnen Untergruppen (Positivskala, Negativskala, globale Skala) wurde jeweils davon abgezogen. Somit ist der Behandlungserfolg (Besserung der Symptomatik, gemessen an der PANSS) hier umso größer gewesen, desto kleiner die nach Subtraktion angegebene Zahl ist. Angegeben wird der Median sowie in Klammern der Bereich der Spannweite vom Minimumwert bis zum Maximumwert.

Tab. 15: Erreichter Behandlungserfolg zum Zeitpunkt der U2 in Abhängigkeit von den CYP2D6-Genotypen

Aktive Allele der CYP2D6	Punkte der PANS-Skala: Angabe des Median der Differenz (Minimumwert – Maximumwert)		
	<i>Differenz U2-U1 Positiv-Symptome</i>	<i>Differenz U2-U1 Negativ-Symptome</i>	<i>Differenz U2-U1 Globale Symptome</i>
0 (PM)	-3,5 (-2 bis -5)	0,0 (3 bis -3)	-3,5 (-2 bis -5)
1 (IM)	-3,5 (6 bis -17)	-1 (13 bis -10)	-3,5 (20 bis -25)
2 (EM)	-5 (9 bis -21)	-2,5 (12 bis -14)	-6,5 (14 bis -42)
3 (UM)	-11 (-3 bis -14)	-20 (-3 bis -25)	-27 (-5 bis -33)

Tab. 16: Erreichter Behandlungserfolg zum Zeitpunkt der U3 in Abhängigkeit von den CYP2D6-Genotypen

Aktive Allele der CYP2D6	Punkte der PANS-Skala: Angabe des Median (Minimumwert – Maximumwert)		
	<i>Differenz U3-U1 Positiv-Symptome</i>	<i>Differenz U3-U1 Negativ-Symptome</i>	<i>Differenz U3-U1 Globale Symptome</i>
0 (PM)	-8,5 (-4 bis -13)	-7 (-3 bis -11)	-15 (-13 bis -17)
1 (IM)	-6,5 (17 bis -19)	-3 (7 bis -14)	-7 (28 bis -28)
2 (EM)	-7 (6 bis -21)	-3,5 (9 bis -17)	-10,5 (16 bis -41)
3 (UM)	-12 (-7 bis -16)	-24 (-4 bis -27)	-30 (-5 bis -35)

Sowohl am 14. Behandlungstag (U2-U1) als auch am 28. Behandlungstag (U3-U1) lässt sich feststellen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt, wobei der Behandlungserfolg der ultraschnellen Metabolisierer jedoch etwas größer scheint als der der anderen Gruppen.

3.2 Ergebnisse Haloperidol

3.2.1 Zahl der mit Haloperidol behandelten Patienten

Für diese Arbeit konnte zurückgegriffen werden auf Daten von 175 Patienten (34% Frauen und 66% Männer), die aufgrund einer akuten psychotischen Erkrankung unter den üblichen klinischen Bedingungen mit Haloperidol behandelt wurden. Das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre.

Die erfassten Tagesdosen lagen zwischen 1 und 15 mg Haloperidol, woraus Serumkonzentrationen bis 52 µg/L resultierten.

3.2.2 Abhängigkeit der Haloperidol-Serumspiegel von der täglich gegebenen Dosis

In der folgenden Tabellen 17 und 18 wird eine Übersicht gegeben über den Mittelwert der gemessenen Blutkonzentrationen von Haloperidol und reduziertem Haloperidol sowie deren Clearance unter Darstellung der Unterschiede für die verschiedenen Gruppen der CYP2D6-Aktivitäten.

Die mittlere Serumkonzentration von Haloperidol beträgt 8,4 µg/L mit einer Standardabweichung von 6,7 µg/L. Es findet sich eine Korrelation zwischen der täglich gegebenen Haloperidol-Tagesdosis mit der Höhe des gemessenen Serumspiegels. Trotz der Korrelation zwischen gegebener Dosis und Blutspiegel treten bei gleicher Dosis erhebliche interindividuelle Schwankungen auf, was in der weiter unten folgenden Abbildung 6 graphisch dargestellt wird.

Tab. 17: Haloperidol-Konzentrationen (Talspiegel) und Clearance

Haloperidol (H)				
Aktivität der CYP2D6	Tägliche Dosis (mg) Mittelwert und Standard-abweichung	Konzentration (mg/L) Mittelwert und Standard - abweichung	Clearance (L/h) Mittelwert und Standard-abweichung	Anzahl n
UM	14 +- 10	7,0 +- 5,7	57,3 +-31,7	5
EM	12 +- 12	7,3 +- 5,5	48,7 +- 20,9	107
IM	12 +- 10	8,6 +- 5,8	44,1 +- 25,4	56
PM	13 +- 9	6,9 +- 4,8	34,7 +- 13,7	5
Jonckheere-Terpstra-Trend-Test		nicht signifikant	p = 0,034	173

Tab. 18: Konzentration von reduziertem Haloperidol und Verhältnis von reduziertem Haloperidol zu Haloperidol (RH/H)

Reduziertes Haloperidol (RH)				
CYP2D6-Genotyp	Tägliche Dosis (mg) Mittelwert und Standard-abweichung	Konzentration (mg/L) Mittelwert und Standard-abweichung	RH/H Mittelwert und Standard-abweichung	Anzahl n
UM	14 +- 10	7,2 +- 8,6	1,4 +- 1,7	5
EM	12 +- 12	2,0 +- 2,0	0,3 +- 0,3	107
IM	12 +- 10	4,2 +- 5,6	0,4 +- 0,3	56
PM	13 +- 9	6,5 +- 7,0	1,6 +- 0,9	5
Jonckheere-Terpstra-Trend-Test		p = 0,004	p = 0,002	173

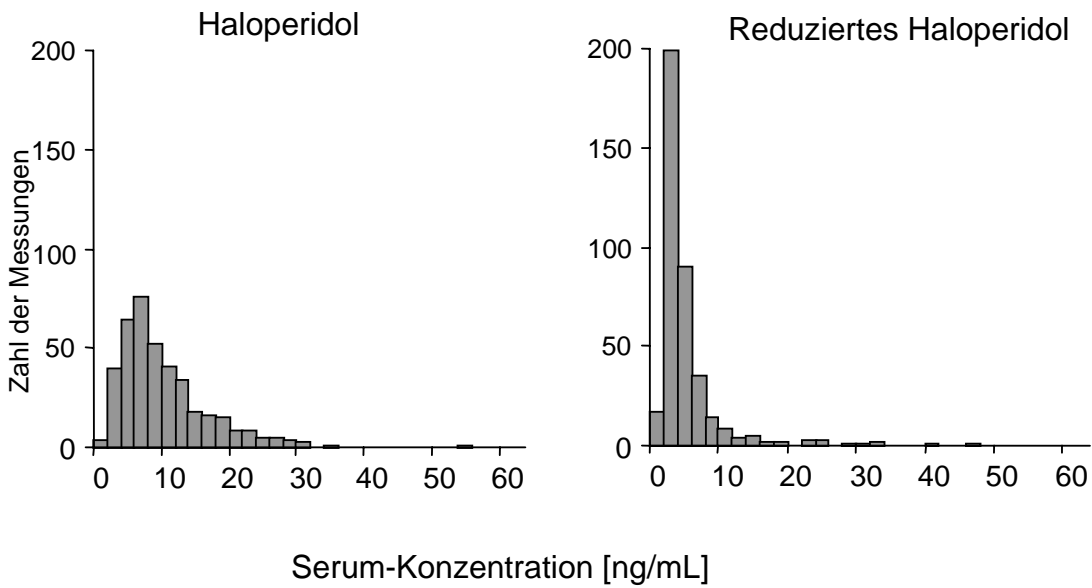
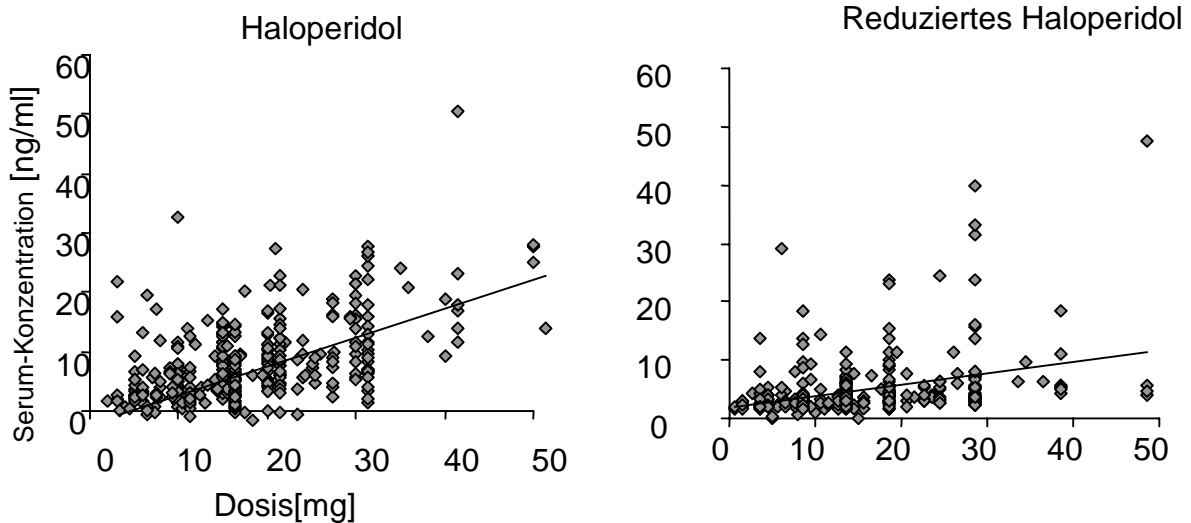


Abb. 6: Verteilungsdiagramm der Korrelation von gemessenen Haloperidol-Konzentrationen und



Konzentrationen von reduziertem Haloperidol zu der täglich gegebenen Dosis

Es muss somit neben der täglich gegebenen Dosis noch andere Faktoren geben, die den zu messenden Blutspiegel beeinflussen. Eine mögliche Ursache für individuell unterschiedliche Haloperidol-Serumkonzentrationen könnte neben anderen Faktoren (wie z.B. dem Körpergewicht, dem Geschlecht, den Rauchgewohnheiten oder der

Komedikation) genetische Faktoren im Metabolismus von Haloperidol sein. Aus diesem Grund wurde in der Folge der Einfluss des CYP2D6-Genotypes auf die Haloperidol-Blutkonzentration untersucht.

3.2.3 Häufigkeitsverteilung der CYP2D6-Genotypen in der Gruppe der mit Haloperidol behandelten Patienten

In der folgenden Tabelle 19 wird dargestellt, wie die CYP2D6-Genotypen in der mit Haloperidol behandelten Gruppe von Patienten dieser Studie verteilt waren. Von drei Patienten gibt es keine Blutprobe für die Genotypisierung. Es fanden sich in der Stichprobe 5 PM, 56 IM, 106 EM und 5 UM. Somit wurde hier eine Frequenz der relevanten metabolischen Polymorphismen von 3% PM, 32% IM, 61% EM und 3% UM festgestellt. Dies entsprach nicht den Erwartungen für eine kaukasische Bevölkerung, da eine Unterrepräsentation der PM vorliegt (zu erwarten gewesen wären ca. 8% PM).

Tab. 19: Verteilung der CYP2D6-Genotypen in der Gruppe der mit Haloperidol behandelten Patienten

Cytochrom-P450-Enzyme			
Metabolischer Phentyp	Gesamtanzahl der Patienten n (%)	CYP2D6 Genotyp	Anzahl n
UM (drei oder mehr aktive Gene)	5 (3%)	2x2/1	3
		2x2/2	2
EM (zwei aktive Gene)	106 (61%)	2x2/4	1
		1/1	23
		1/2	49
		2/2	20

Ergebnisse Haloperidol

		1/10	1
		1/17	1
		1/19	2
		1x2/3	1
		2/10	5
		9/10	1
		9/9	1
		2/9	1
IM	56 (32%)	2/3	4
(ein aktives Gen)		2/4	13
		2/5	3
		2/7	1
		1/3	7
		1/4	18
		1/5	3
		1/6	2
		3/9	1
		4/0	3
		4/9	1
PM	5 (3%)	4/4	3
(defizient)		4/5	1
		4/6	1

3.2.4 Abhängigkeit der Haloperidol-Blutkonzentration vom CYP2D6-Genotyp

Wie in den Tabellen 17 und 18 dargestellt wurden die erreichten Mittelwerte der Haloperidol-Blutkonzentrationen in Beziehung gesetzt zu den vier unterschiedlichen Aktivitätsgruppen der CYP2D6.

Es zeigte sich hierbei ein Trend zu höheren Haloperidol-Serumkonzentrationen für Patienten mit geringer oder defizienter Aktivität der CYP2D6. Dieser Trend war statistisch signifikant (Jonckheere-Terpstra-Trend-Test).

Die totale Clearance von Haloperidol hing statistisch signifikant ab von der Anzahl aktiver Allele der CYP2D6 ($p = 0,034$). Patienten mit mehr als zwei aktiven Allelen der CYP2D6 (UM) hatten die höchste totale Haloperidol-Clearance (Mittelwert 57,3 L/h). Sie lag um 60% höher als die Clearance in der Gruppe der defizienten Metabolisierer (PM) mit einem Mittelwert von 34,7 L/h.

Genetisch identifizierte PM zeigten signifikant höhere Spiegel von reduziertem Haloperidol (Jonckheere-Terpstra-Trend-Test $p = 0,004$) als die Gruppen mit höherer Anzahl aktiver CYP2D6-Allele. Der Einfluss der Aktivität der CYP2D6 war noch deutlicher festzustellen, wenn man die Ratio reduziertes Haloperidol zu Haloperidol betrachtet (Jonckheere-Terpstra-Trend-Test $p = 0,002$).

In den folgenden Abbildungen 7 und 8 ist dies graphisch dargestellt. Die verschiedenen CYP2D6-Genotypen wurden nach ihrer Anzahl aktiver Allele kodiert: 0 für PM (homozygote Defizienz), 1 für IM, 2 für EM und 3 für UM. Mit dem Programm SPSS 10.0 wurden der Median (schwarze Linie), der interquartile range (grauer Kasten) und die Spannweite der gemessenen Daten (Antennen) aufgetragen.

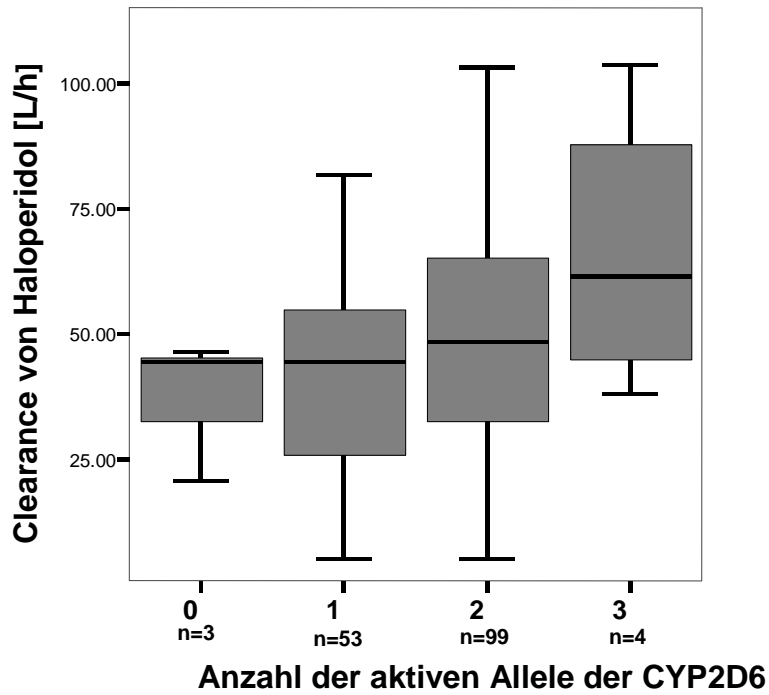


Abb. 7: Abhängigkeit der Clearance von Haloperidol vom CYP2D6-Genotyp

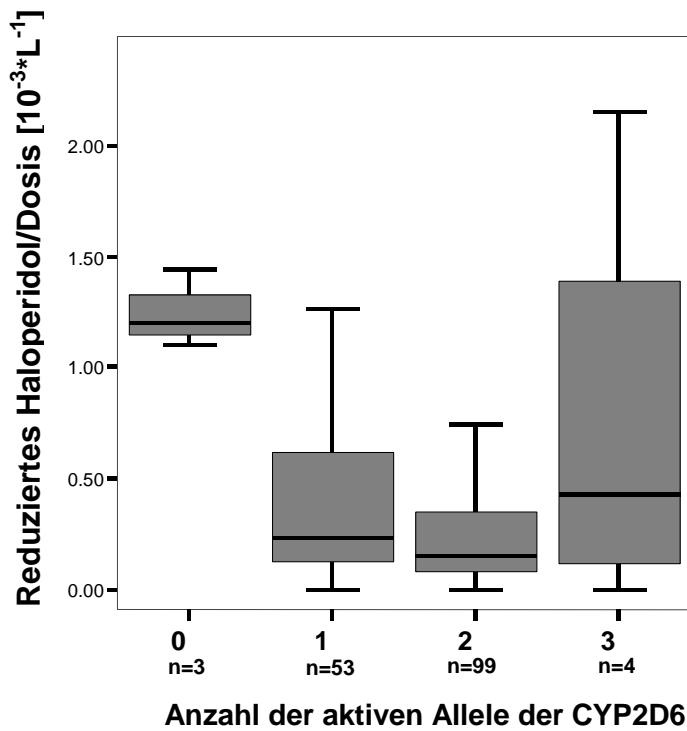


Abb. 8: Abhängigkeit der Serumspiegel des reduzierten Haloperidols (dosis-korrigiert) vom CYP2D6-Genotyp

3.2.5 Abhängigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von der Haloperidol-Blutkonzentration und vom CYP2D6-Genotyp

Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in Beziehung gesetzt zu der Blutkonzentration von Haloperidol und zur metabolischen Aktivität der CYP2D6. Hierzu wurden 175 Patienten zu den angegebenen Zeitpunkten auf die verschiedenen UAW untersucht, für die n = 332 Blutspiegel vorlagen.

Tab. 20: UAW in Abhängigkeit von den verschiedenen Haloperidol-Serum-Konzentrationen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Serum-Konzentration Haloperidol: Häufigkeit der UAW und Prozentsatz an den Gesamt-UAW					
	Code	0-<3 ng/ml	3-<5 ng/ml	5-10 ng/ml	>10 ng/ml	Gesamt
Serumspiegel unter Haloperidol (Anzahl n)		69	54	107	102	332
1 Hypokinese/Akinese		27 (1,2%)	22 (1,0%)	53 (2,4%)	44 (2,0%)	146 (6,7%)
2 Rigor		47 (2,2%)	30 (1,4%)	67 (3,1%)	62 (2,9%)	206 (9,5%)
3 Tremor (feinschlägig)		37 (1,7%)	35 (1,6%)	64 (3,0%)	57 (2,6%)	193 (8,9%)
4 Tremor (mittel- bis grobschlägig)		1 (0,1%)		3 (0,1%)	2 (0,1%)	6 (0,3%)
5 Akathisie		16 (0,7%)	17 (0,8%)	48 (2,2%)	29 (1,3%)	110 (5,1%)
6 Frühdyskinesie		19 (0,9%)	11 (0,5%)	19 (1,3%)	28 (0,9%)	77 (3,6%)
7 Spätdyskinesie		5 (0,2%)	3 (0,1%)	2 (0,1%)		10 (0,5%)
8 Neuroleptisches Syndrom						
9 Krampfanfälle						
10 Suizid (auch Versuch)		4 (0,2%)	1 (0,0%)	5 (0,2%)	5 (0,2%)	15 (0,7%)

Ergebnisse Haloperidol

11 Delir					
12 Müdigkeit	34 (1,6%)	26 (1,2%)	59 (2,7%)	67 (3,1%)	186 (8,6%)
13 Schlafstörungen	25 (1,2%)	21 (1,0%)	40 (1,8%)	47 (2,2%)	133 (6,1%)
14 Schwindelgefühl	14 (0,6%)	9 (0,4%)	11 (0,5%)	24 (1,1%)	58 (2,7%)
15 Kollaps		1 (0,0%)	2 (0,1%)	1 (0,0%)	4 (0,2%)
16 Miktion erschwert	2 (0,1%)	4 (0,2%)	3 (0,1%)	3 (0,1%)	12 (0,6%)
17 Akkomodationsstörungen	24 (1,1%)	18 (0,8%)	38 (1,8%)	39 (1,8%)	119 (5,5%)
18 Schwitzen	11 (0,5%)	8 (0,4%)	19 (0,9%)	13 (0,6%)	51 (2,4%)
19 Obstipation	9 (0,4%)	6 (0,3%)	19 (0,9%)	16 (0,7%)	50 (2,3%)
20 Diarrhoe	5 (0,2%)	4 (0,2%)	4 (0,2%)	2 (0,1%)	15 (0,7%)
21 Übelkeit	3 (0,1%)	1 (0,0%)	6 (0,3%)	1 (0,0%)	11 (0,5%)
22 Tachykardien	9 (0,4%)	7 (0,3%)	20 (0,9%)	18 (0,8%)	54 (2,5%)
23 Andere Herzrhythmus- störungen	1 (0,0%)		1 (0,0%)	1 (0,0%)	3 (0,1%)
24 Innere Unruhe	39 (1,8%)	23 (1,1%)	56 (2,6%)	49 (2,3%)	167 (7,7%)
25 Depression	19 (0,9%)	20 (0,9%)	35 (1,6%)	37 (1,7%)	111 (5,1%)
26 Antriebslosigkeit	13 (0,6%)	15 (0,7%)	44 (2,0%)	33 (1,5%)	105 (4,8%)
27 Haut-Exantheme	4 (0,2%)	1 (0,0%)	5 (0,2%)	3 (0,1%)	13 (0,6%)

28 Andere allergische Reaktionen					
29 Blutbildveränderungen	9 (0,4%)	6 (0,3%)	21 (1,0%)	18 (0,8%)	54 (2,5%)
30 Transaminasen-erhöhungen	14 (0,6%)	11 (0,5%)	20 (0,9%)	21 (1,0%)	66 (3,0%)
31 Galaktorrhoe		1 (0,0%)			1 (0,0%)
32 Gynäkomastie		1 (0,0%)	2 (0,1%)	1 (0,0%)	4 (0,2%)
33 Zyklusstörungen	2 (1,0%)	1 (0,0%)	5 (0,2%)	6 (0,3%)	14 (0,6%)
34 Hypersalivation	13 (0,6%)	7 (0,3%)	14 (0,6%)	15 (0,7%)	49 (2,3%)
35 Mundtrockenheit	22 (1,0%)	12 (0,6%)	32 (1,5%)	28 (1,3%)	94 (4,3%)
36 Ödeme	2 (0,1%)	1 (0,0%)		2 (0,1%)	5 (0,2%)
37 Andere Nebenwirkungen	9 (0,4%)	2 (0,1%)	6 (0,3%)	9 (0,4%)	26 (1,2%)
Anzahl der UAW % der Gesamtzahl	439 (20,2%)	325 (15,0%)	723 (33,3%)	681 (31,4%)	2168 (100%)
Serumspiegel unter Haloperidol	69	54	107	102	332

Die UAW 1, 2, 3, 5, 12, 13, 17, 24, 25, 26 waren am häufigsten. Es findet sich hierbei keine klare Differenzierung zwischen den verschiedenen Serum-Konzentrationen von Haloperidol.

Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Haloperidol wurde in Zusammenhang gesetzt mit dem Genotyp der CYP2D6. Die Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede im Auftreten von UAW zwischen den einzelnen Genotyp-Gruppen wurden mit dem Exakten Fischer Test abgesichert. Hierbei wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen der CYP2D6-Genotypen festgestellt, eine Signifikanz nach dem Exakten Fischer Test ergab sich nicht. Da die Verteilung der

UAW in dieser Stichprobe somit bei den UM, EM, IM und PM gleich war, wurde auf die Darstellung einer Tabelle mit den einzelnen Zahlen verzichtet.

Der Schweregrad der beobachteten und erfragten UAW wurde nach der klinischen Konsequenz in drei Gruppen abgestuft: Grad 1 (keine Veränderung der Medikation), Grad 2 (zusätzliche Medikamente oder Dosisreduktion), Grad 3 (Absetzen der medikamentösen Behandlung). Die Anzahl der gravierenden Nebenwirkungen Grad 2 und Grad 3 wurde in Beziehung gesetzt zu den einzelnen Gruppen der CYP2D6. Der höchste Anteil von Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung mit dem Schweregrad 2 oder 3 wurde in der Gruppe der UM gesehen (100%), wogegen sich in der Gruppe der EM (66%) und IM (73%) keine großen Unterschiede zeigten.

Die Verteilung des Auftretens extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen unter Haloperidolbehandlung (gemäß „EPS“-Skala), sowie das Auftreten von Akathisie („AIMS“) und die Untersuchung auf unwillkürliche Bewegungsmuster im Sinne von Spätdyskinesien („BARS“) wurden in Beziehung gesetzt zu den gemessenen Serumkonzentrationen von Haloperidol und reduziertem Haloperidol (Tabellen 21 und 22). Angegeben wurden der Mittelwert und die Spannweite (Range). Die Patienten wurden nach den Konzentrationsbereichen zwischen den gemessenen Quartilen den Gruppen 1 bis 4 zugeordnet entsprechend der bei ihnen gemessenen Haloperidol-Serumkonzentration. Dargestellt sind nur die an Tag 3 erhobenen Daten. Für jede Gruppe wurde der Mittelwert der erreichten Punkte gemäß der EPS-Skala errechnet.

Tab. 21: Mittelwerte der erreichten Punktwerte auf Bewertungsskalen für unerwünschte Nebenwirkungen in Bezug zur Haloperidol-Serumkonzentration

Mittelwerte Haloperidol - Serumkonzentration				
	Gruppe 1: 0-2,9 µg/L	Gruppe 2: 2,9-5,2 µg/L	Gruppe 3: 5,2-9,3 µg/L	Gruppe 4: > 9,3 µg/L
AIMS Mittelwert (Range)	0 (0-15)	0 (0-16)	0 (0-14)	0 (0-14)
BARS Mittelwert (Range)	3 (0-12)	1 (0-7)	2 (0-7)	1,5 (0-10)
EPS Mittelwert (Range)	4 (0-15)	4 (0-31)	4 (0-18)	4 (0-21)

Tab. 22: Mittelwerte der erreichten Punktwerte auf Bewertungsskalen für unerwünschte Nebenwirkungen in Bezug zur Serumkonzentration von reduziertem Haloperidol

Mittelwerte der Serumkonzentration red. Haloperidol				
	Gruppe 1: 0-0,6 µg/L	Gruppe 2: 0,6-1,3 µg/L	Gruppe 3: 1,3-2,5 µg/L	Gruppe 4: > 2,5 µg/L
AIMS Mittelwert (Range)	0 (0-16)	0 (0-11)	0 (0-13)	0 (0-14)
BARS Mittelwert (Range)	3 (0-12)	1 (0-7)	2 (0-7)	1,5 (0-10)
EPS Mittelwert (Range)	4 (0-14)	3 (0-18)	5 (0-31)	5 (0-21)

Die Korrelation zwischen der Haloperidol-Serumkonzentration und den akuten Bewegungsstörungen war nicht signifikant (Spearman rank correlation). In allen Gruppen wurden gleiche EPS-Punktwerte erreicht. Auch die Werte für Akathisie und Spätdyskinesien zeigten keine Korrelation mit dem Haloperidol-Serumspiegel.

Die Serumspiegel des reduzierten Haloperidols zeigten dagegen einen Trend zu einer Beziehung zu den extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen (EPS) bei einer Spearman rank correlation analysis von $p = 0,06$. Derselbe Trend war festzustellen bei der Ratio reduziertes Haloperidol zu Haloperidol (Spearman rank correlation analysis $p = 0,075$): Hier zeigte sich ein Mittelwert der EPS-Skala bei 4 in der Gruppe der Patienten mit einer Ratio <1 und ein Mittelwert von Mittelwert von 10 in der Gruppe der Patienten mit einer Ratio >1 (Tab. 23).

Tab. 23: Mittelwerte der erreichten Punktwerte auf Bewertungsskalen für unerwünschte Nebenwirkungen in Bezug zur Ratio reduziertes Haloperidol zu Haloperidol

Ratio reduziertes Haloperidol (rH) zu Haloperidol (H)		
	RH/H <1	RH/H >1
AIMS Mittelwert (Range)	0 (0-16)	0 (0-2)
BARS Mittelwert (Range)	2 (0-12)	0 (0-4)
EPS Mittelwert (Range)	4 (0-31)	10 (0-16)

Die Punktwerte der EPS, AIMS und BARS wurden ebenfalls in Beziehung gesetzt zu den einzelnen genetischen Gruppen der CYP2D6-Metabolisierer. PM hatten dabei statistisch signifikant höhere EPS-Punktwerte ($p = 0,02$ nach Mann-Whitney U-Test) als Patienten mit einem oder mehr aktiven Genen der CYP2D6 (siehe unten folgende Abb.9).

Weder die Skalenwerte für die Akathisie (gemessen anhand der BARS) noch die Skalenwerte für die Spätdyskinesie (gemessen anhand der AIMS) zeigten eine statistisch signifikante Abhängigkeit von den CYP2D6-Genotypen.

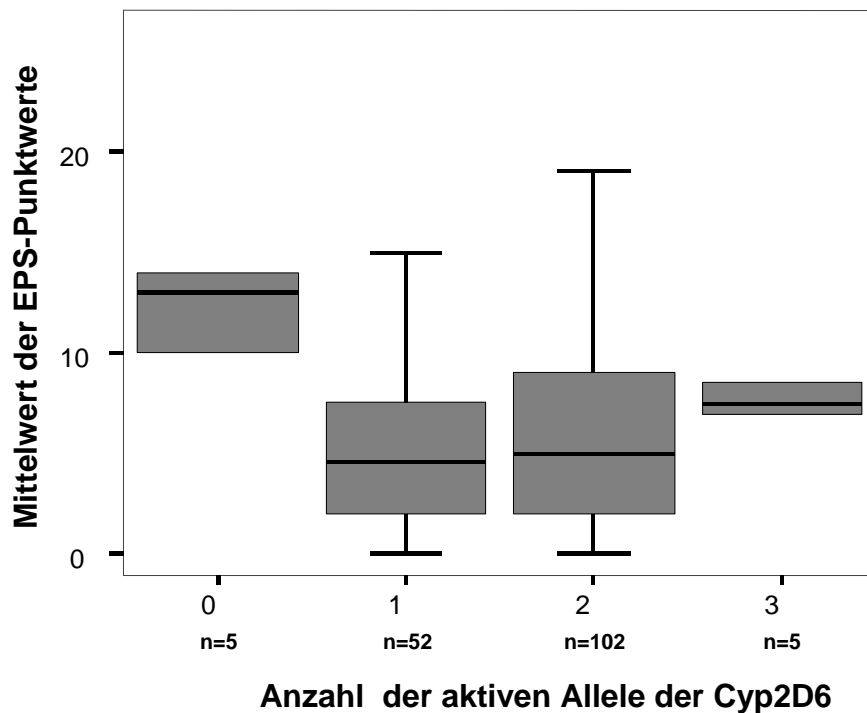


Abb. 9: Extrapyramidalmotorische Symptome in Beziehung zu den Genotypen der CYP2D6

3.2.6 Abhängigkeit der Therapieerfolges (Besserung des psychopathologischen Befundes, gemessen an der PANSS-Skala) von der Haloperidol-Blutkonzentration und der Zahl aktiver CYP2D6-Allele

In der folgenden Tabelle 24 wurde die Veränderung der PANSS-Werte als Wert für die Schwere der Erkrankung und den erzielten Behandlungserfolg in Beziehung gesetzt zu der Höhe des gemessenen Haloperidol-Serumspiegels, zur Höhe der täglich gegebenen Haloperidol- Dosis und zu der Anzahl der aktiven Allele der CYP2D6.

Um den Behandlungserfolg darzustellen, wurden die erreichten Punkte auf der Positivskala und der Negativskala sowie die Summe der globalen Items jeweils zum Untersuchungszeitpunkt U1, U2 oder U3 notiert. Die bei der U1 gezählte Summe in den einzelnen Untergruppen (Positivskala, Negativskala, globale Skala) wurde von der Summe der U2 (Tag 14) bzw. der U3 (Tag 28) abgezogen (in der Tabelle dargestellt wurden nur die Werte für den 28. Untersuchungstag). Somit wird ein Behandlungserfolg (Besserung der Symptomatik, gemessen an der PANSS) in der Darstellung durch eine möglichst kleine Zahl repräsentiert, die aus dieser Subtraktion resultiert. Angegeben wird der Median sowie in Klammern der Range (Spannweite vom Minimum- zum Maximumwert).

Tab. 24: Erreichter Therapieerfolg zum Zeitpunkt der U3 in Abhängigkeit von den verschiedenen Haloperidol-Serum-Konzentrationen, den CYP2D6-Genotypen und den mittleren Haloperidol-Tagesdosen

Punkte der PANS–Skala: Angabe des Median (Minimum-Maximumwert)				
		Differenz U3 –U1 für globale Items	Differenz U3 –U1 für Positiv- symptome	Differenz U3 – U1 für Negativ- symptome
Mittlere Haloperidol- Serum- Konzentration	Gruppe 1: (0-2,9 µg/L)	-5 (-20 bis +5)	-14 (-18 bis -9)	-4 (-7 bis -1)
	Gruppe 2: (2,9-5,2 µg/L)	-3 (-13 bis 0)	-1 (-10 bis +1)	-1 (-1 bis 0)
	Gruppe 3: (5,2-9,3 µg/L)	-13 (-32 bis +3)	-13 (-28 bis -3)	-4 (-18 bis +3)
	Gruppe 4: (>9,3 µg/L)	-10 (-25 bis +25)	-10 (-22 bis +13)	-3 (-15 bis +9)
Aktive Allele der CYP2D6	0	-17 (-33 bis -4)	-13 (-15 bis -3)	-9 (-11 bis -4)
	1	-9 (-41 bis +25)	-7 (-29 - +13)	-5 (-18 bis +7)
	2	-9,5 (-33 bis +17)	-9 (-25 bis +18)	-3 (-27 bis +27)

Ergebnisse Haloperidol

	3	-8 (-31 bis +1)	-10 (-15 bis -8)	-2 (-8 bis +5)
Mittlere Haloperidol-Tagesdosis	Dosisbereich 0-8 mg	-10 (-53 bis +14)	0 (-12 bis +2)	-3 (-41 bis 9)
	Dosisbereich 8-13 mg	-9 (-33 bis +1)	-9 (-29 bis +2)	-4 (22 bis +7)
	Dosisbereich 13-17 mg	-8 (-41 bis +17)	-7 (-22 bis +13)	-2 (-17 bis +27)
	Dosisbereich > 17 mg	-12 (-47 bis +25)	-11 (-28 bis +18)	-4 (-28 - +13)

Bei dem Bereich der geringsten täglich verabreichten Dosierung von Haloperidol (0-8 mg/d) resultierte keine oder nur eine geringe Verbesserung der positiven und negativen schizophrenen Symptome. Es fand sich keine Korrelation zwischen den erreichten Verbesserungen nach der PANS-Skala und der mittleren Haloperidol-Serumkonzentration. Es gab keinen Trend zur Verbesserung der Symptome bei Patienten mit höheren Haloperidol-Serumspiegeln.

Die Verbesserung der Symptomatik in den einzelnen Teilbereichen globale Items, Positivsymptomatik und Negativsymptomatik war verstärkt bei den PM zu beobachten; dieser Trend erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Interessanterweise erreichten die UM die geringste Verbesserung zwischen den Tagen 3 und 28 der Untersuchung und sogar tendenziell eher eine Verschlechterung der Symptomatik zwischen den Tagen drei und 14 der Untersuchung (Abb. 10). Auch hier war der Trend jedoch nicht statistisch signifikant.

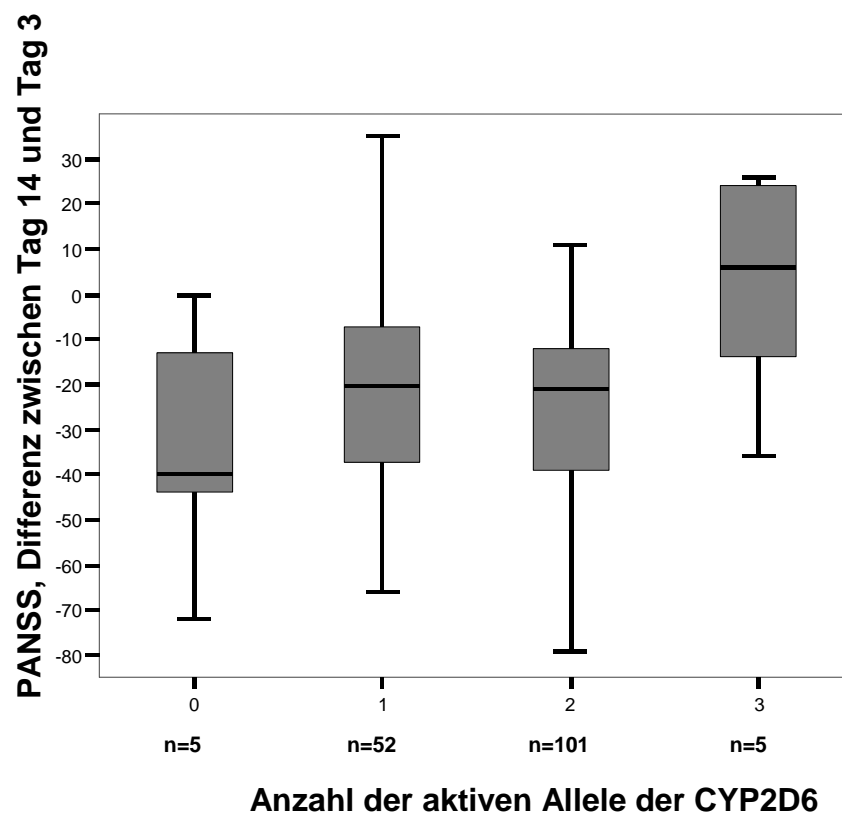


Abb. 10: Verbesserung der psychotischen Symptome bei Patienten mit 0, 1, 2 oder mehr aktiven Allelen der CYP2D6, gemessen an der Veränderung der PANS-Skalen-Werte zwischen Tag 3 und Tag 14