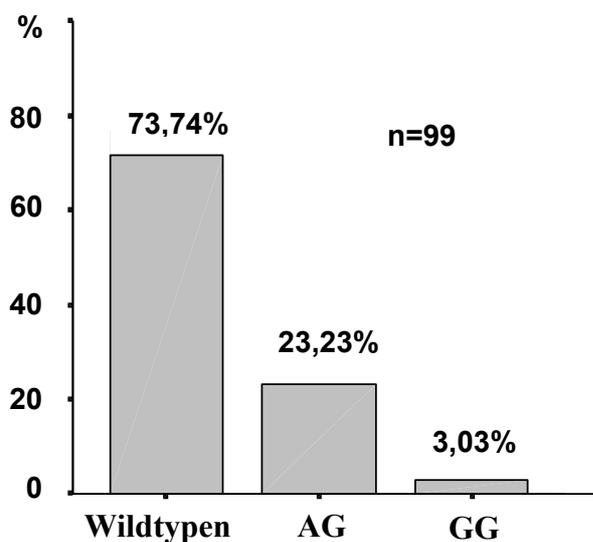


## 4 Resultate

### 4.1 Mutation A118G: Häufigkeit im Patientenkollektiv

Von den 99 Patienten waren 73 (73,74%) Wildtypen, 23 (23,23%) waren bezüglich der Mutation A118G heterozygot und 3 Patienten (3,03%) homozygot. Die Genotypverteilung ist in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Ein Zusammenhang zwischen den Variablen Mutation A118G und Geschlecht zeigte sich im Exakten Test nach Fisher nicht ( $p = 0,551$ ).

Da die Gruppe der homozygoten Mutationsträger sehr klein war ( $n = 3$ ), wurden für die Anwendung der statistischen Teste heterozygote und homozygote Mutationsträger zusammengefasst. Im Bereich der deskriptiven Statistik sind die 3 Genotypen zur Veranschaulichung einzeln aufgeführt.



**Abbildung 4.1:** Häufigkeit der Mutation A118G,  
AG = Heterozygote, GG = Homozygote

Das mutierte Allel trat mit einer Frequenz von 14,6% auf. Das Patientenkollektiv befand sich bezüglich des A118G-Polymorphismus im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

**Tab. 4.1:** Genotypverteilung der Mutation A118G

<b>Genotypverteilung</b>	<b>A/A</b>	<b>A/G</b>	<b>G/G</b>
Patientenzahl (n=99)	73	23	3
Errechnete erwartete Häufigkeit Patientenzahl (n=99)	72,12	24,75	2,12

## 4.2 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv bestand aus 99 Patienten der Charité, bei denen aufgrund starker behandlungsbedürftiger Schmerzen eine Neueinstellung bzw. Dosissteigerung der Opioidtherapie erfolgte. Die für den Schmerz ursächlichen Krankheitsbilder waren unterschiedlich. Formal wurde eine Differenzierung der Schmerzursache in Tumorerkrankung und Nicht-Tumorerkrankung vorgenommen. Außerdem erfolgte durch Anamnese und klinische Untersuchung die Bestimmung des Schmerztyps. Bei einigen Patienten traten gleichzeitig verschiedene Schmerztypen auf. Entsprechend der Dauer der bestehenden Schmerzen erfolgte eine Einteilung in akute (< sechs Monate) und chronische (> sechs Monate) Schmerzen. Vor Therapiebeginn wurde die Einstellung der Patienten gegenüber einer Opioidtherapie erfragt, um Vorbehalte gegenüber Opioiden, welche die schmerztherapeutische Wirkung beeinflussen könnten, zu berücksichtigen. Die Mehrheit der Patienten hatte keine Vorurteile. Von den Patienten mit Vorbehalten wurde am häufigsten die Angst vor Abhängigkeit angegeben. Nach sieben Tagen erfolgte die Beurteilung der Wirksamkeit der Opioidtherapie. Dabei wurde auch eine zusammenfassende Einschätzung der Wirksamkeit durch den Patienten (Besserung, Verschlechterung, unveränderter Zustand) vorgenommen. Einige Patienten machten diesbezüglich keine Aussage. Die erhobenen Daten wurden in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

**Tab. 4.2:** Patientencharakteristika

<b>Patienten- charakteristika</b>		<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>%</b>
<b>Geschlecht</b>	Männlich	58	58,8
	Weiblich	41	41,4
<b>Schmerzursache</b>	Tumorerkrankung	58	58,8
	Nicht-Tumorerkrankung	41	41,4
<b>Schmerz- dauer</b>	Akute Schmerzen	32	32,3
	Chronische Schmerzen	67	67,7
<b>Schmerztyp</b>	Nozizeptiver Schmerz	89	89,8
	Somatischer Schmerz	63	63,6
	Viszeraler Schmerz	26	26,3
	Neuropathischer Schmerz	39	39,4
	Therapieinduzierter Schmerz	12	12,1
<b>Vorbehalte gegenüber Opioiden</b>	Ja	24	24,2
	Nein	75	75,8
<b>Opioidwirksamkeit</b>	Verbesserung	48	48,5
	Keine Änderung	38	38,4
	Verschlechterung	8	8,1

Für die in Tabelle 4.2 angegebenen Patientencharakteristika wurde mit dem Exakten Test nach Fischer eine homogene Verteilung der Merkmale in allen Untergruppen ( $p > 0,05$ ) nachgewiesen.

**Tab. 4.3:** Häufigkeiten der Patientenmerkmale in Abhängigkeit vom Genotyp

Patienten- merkmale	Wildtyp (AA) (n=73)		Heterozygoter Typ (AG) (n=23)		Homozygoter Typ (GG) (n=3)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Weiblich</b>	28	38,4%	12	52,0%	2	66,7%
<b>Männlich</b>	45	61,6%	11	47,8%	1	33,3%
<b>Tumor- erkrankung</b>	47	64,4%	9	39,1%	2	66,7%
<b>Nichttumor- erkrankung</b>	26	35,6%	14	60,9%	1	33,3%
<b>Akute Schmerzen</b>	26	35,6%	4	17,4%	2	66,7%
<b>Chronische Schmerzen</b>	47	64,4%	19	82,6%	1	33,3%
<b>Bekannte Metastasen</b>	30	41,0%	6	26,0%	2	66,7%
<b>Vorbehalte gegenüber Opioiden</b>	18	24,6%	6	26,0%	0	0,0%

### 4.3 Opioidtherapie

Bei den angewandten Opiaten und Opioiden handelte es sich um Morphin, Tramadol und Tilidin/Naloxon, die oral eingenommen wurden. Als periphere Analgetika wurden Metamizol, Paracetamol, Diclofenac und Ibuprofen gegeben. Dabei erfolgte die individuelle Titration der Analgetika entsprechend der sich einstellenden Wirkungen und Nebenwirkungen in Anlehnung an das WHO-Stufenschema. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Morphinäquivalentdosen errechnet (siehe Tabelle 4.4).

**Tab. 4.4:** Opioid-Äquivalenzdosierungen

<b>Morphin (oral)</b>	30 mg
<b>Tramadol (oral)</b>	150 mg
<b>Tilidin/Naloxon (oral)</b>	150 mg

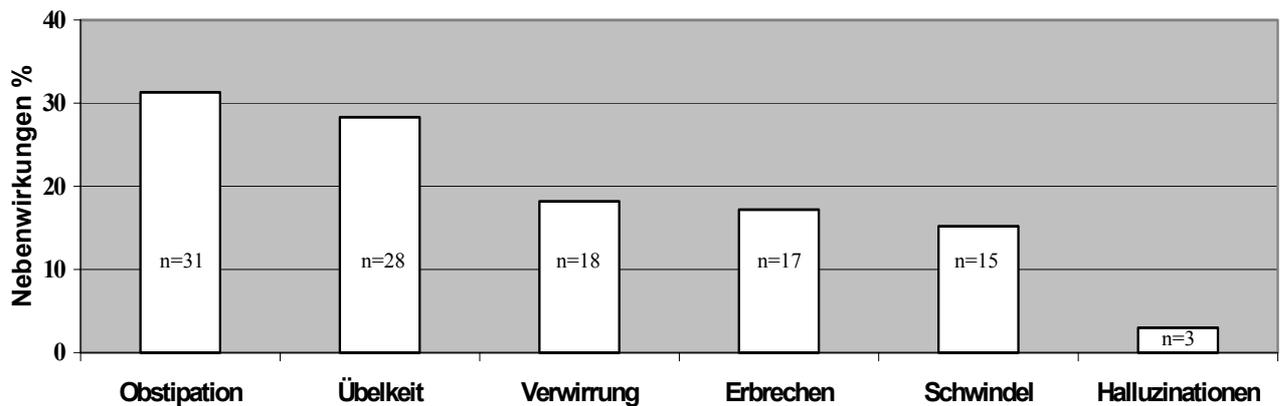
Tabelle 4.5. zeigt die zum Untersuchungsbeginn eingenommenen Analgetika und die sich daraus ergebenden WHO-Stufen. Bei 47 Patienten führte die Neueinstellung bzw. Dosissteigerung zu einem Stufenwechsel.

**Tab. 4.5:** Analgetische Medikation zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

<b>Medikament</b>	<b>kein Analgetikum</b>	<b>peripheres Analgetikum</b>	<b>Tilidin/Naloxon</b>	<b>Tramadol</b>	<b>Morphin-sulfat</b>
<b>WHO- Stufe</b>	0	1	2	2	3
<b>Patientenzahl (n)</b>	9	13	11	31	35
<b>in %</b>	9,1	13,1	11,1	31,3	35,3

#### 4.4 Häufigkeiten von Nebenwirkungen

Nach einer Woche wurden Wirksamkeit der Schmerztherapie und neu aufgetretene Nebenwirkungen erfasst (Abb. 4.2).



**Abbildung 4.2:** Häufigkeiten neu aufgetretener Nebenwirkungen

Unter Anwendung des Exakten Tests nach Fisher zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer bestimmten Nebenwirkung zwischen den Genotypen als gleich ( $p > 0,05$ ) anzusehen war. Ausnahme war die Nebenwirkung „Verwirrung“, die in unserem Patientenkollektiv nur bei Wildtypen auftrat.

**Tab. 4.6:** Häufigkeit neu aufgetretener Nebenwirkungen und Mutation A118G

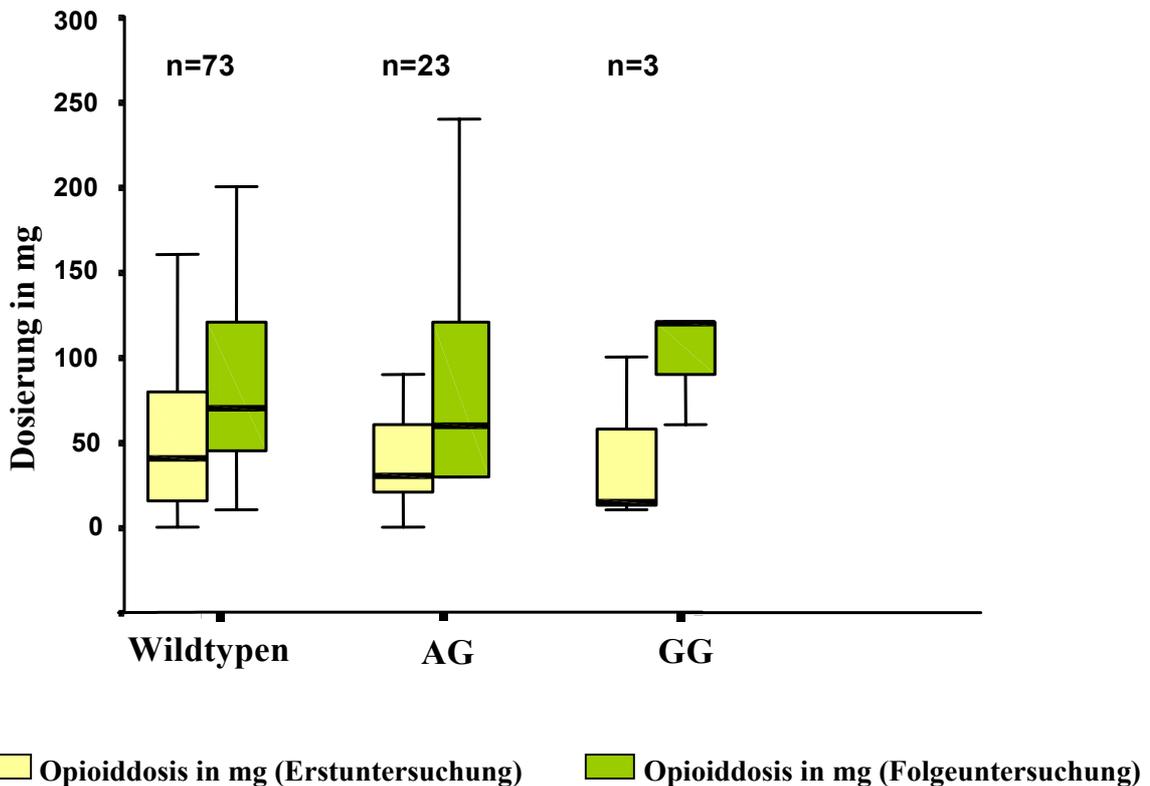
Nebenwirkung	Wildtyp (AA) (n=73)		heterozygote Mutation (AG) (n=23)		homozygote Mutation (GG) (n=3)		Fishers exakter Test
	n	%	n	%	n	%	
<b>Obstipation</b>	24	32,8%	6	26,1%	1	33,3%	p = 0,631
<b>Übelkeit</b>	20	27,4%	6	26,1%	2	66,7%	p = 0,802
<b>Erbrechen</b>	12	16,4%	4	17,4%	1	33,3%	p = 0,766
<b>Verwirrung</b>	18	24,7%	0	0%	0	0%	p = 0,003
<b>Schwindel</b>	11	15,1%	4	17,4%	0	0%	p = 1,0
<b>Halluzinationen</b>	2	2,7%	1	4,3%	0	0%	p = 1,0

#### **4.5 Opioidverbrauch, Wirksamkeit und Intensität von Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Genotyp**

Für die deskriptive Darstellung der mit der visuellen Analogskala erfassten Daten (= ordinales Skalenniveau) wurden in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen Boxplots, als Lageparameter der Median und unteres und oberes Quartil als Streumaß verwandt. Die Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Daten mit Messwiederholungen. Damit sollte der Einfluss des Faktors „Mutation“ und des Faktors „Zeit“ auf das interessierende Merkmal untersucht und Wechselwirkungen zwischen beiden aufgedeckt werden. Die therapeutische Wirksamkeit und die Intensität von Nebenwirkungen wurden mit Hilfe folgender Parameter erfasst: Opioidverbrauch, Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Intensität der Energiebindung, Intensität der schmerzbedingten Schlafstörung, Intensität der Müdigkeit, Intensität des Schwindels und Intensität der Übelkeit. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde ausgeschlossen, dass zum Untersuchungsbeginn ein signifikanter Unterschied der interessierenden Merkmale zwischen den Genotypen bestand und damit deren homogene Verteilung zwischen den Untergruppen (Genotypen) belegt ( $p > 0,05$ ).

#### 4.6 Opioidverbrauch in Abhängigkeit vom Genotyp

Die Opioiddosierung war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zwischen den Genotypen nicht signifikant unterschiedlich. Der Opioidverbrauch innerhalb von sieben Tagen war bei Trägern der homozygoten Mutation signifikant höher als bei den Wildtypen und den Trägern der heterozygoten Mutation. Für die statistischen Berechnungen wurden wegen der kleinen Fallzahlen heterozygote und homozygote Mutationsträger zusammengefasst. Dabei war kein signifikanter Unterschied bezüglich des Opioidverbrauches zwischen Wildtypen und Mutationsträgern festzustellen.



**Abbildung 4.3:** Opioidverbrauch in Abhängigkeit vom Genotyp, Unterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,6939$ ), AG=Heterozygote, GG=Homozygote

### 4.7 Wirksamkeit der Opioidtherapie

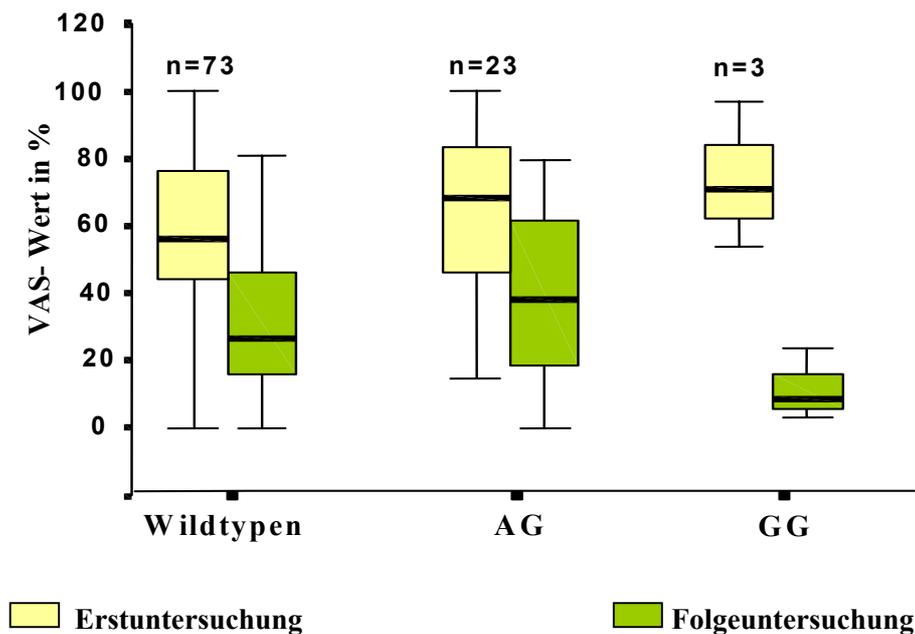
**Tab. 4.7:** Wirkung der Opioidtherapie. Angegeben sind die Medianwerte sowie unteres und oberes Quartil der, mit der visuellen Analogskala erhobenen, Daten.

Parameter	Wildtyp (n=73)	Heterozygote Mutation (n=23)	Homozygote Mutation (n=3)	Mann-Whitney- U-Test	Zweifakt. nichtpara- metrische Varianz- analyse*	
<b>Ruheschmerz vor Therapie</b>	55,88 (44,0/76,4)	68,24 (44,7/85,8)	70,59 (54,0/97,0)	p = 0,110	p = 0,081	
<b>Ruheschmerz nach 7 Tagen</b>	26,47 (15,2/45,8)	38,24 (17,0/64,7)	8,82 (2,9/23,5)			
<b>Bewegungsschmerz vor Therapie</b>	70,59 (49,4/82,9)	68,24 (48,2/81,7)	82,35 (32,9/97,0)	p = 0,855	p = 0,587	
<b>Bewegungsschmerz nach 7 Tagen</b>	38,24 (21,1/63,2)	52,94 (31,7/64,7)	17,65 (1,18/52,9)			
<b>Schmerzbedingte Schlafstörung vor Therapie</b>	70,59 (48,5/85,2)	75,29 (47,0/89,4)	82,35 (58,3/100,0)	p = 0,356	p = 0,341	
<b>Schmerzbedingte Schlafstörung nach 7 Tagen</b>	24,71 (3,5/55,2)	27,06 (5,8/70,5)	17,65 (1,1/17,6)			
<b>Schmerzbedingte Energiebindung vor Therapie</b>	63,53 (47,6/79,7)	67,65 (49,4/85,2)	79,41 (43,5/82,3)	p = 0,477	p = 0,434	
<b>Schmerzbedingte Energiebindung nach 7 Tagen</b>	38,24 (16,7/65,5)	47,65 (38,2/67,6)	17,65 (1,1/38,2)			
<b>Opioidverbrauch bei Erstuntersuchung</b>						
<b>Opioiddosis in mg</b>	40,0 (10/80)	30,0 (10/60)	15,0 (10/100)	p = 0,743	p = 0,693	
<b>Opioidverbrauch bei Folgeuntersuchung</b>						
<b>Opioiddosis in mg</b>	67,5 (42,5/120,0)	60,0 (30,0/120,0)	120,0 (60,0/120,0)			

\*zweifaktorielle nichtparametrische Varianzanalyse für Daten mit Messwiederholung, p-Wert zur Testung des Genotyp-Effekts

#### 4.7.1 Veränderung des Ruheschmerzes

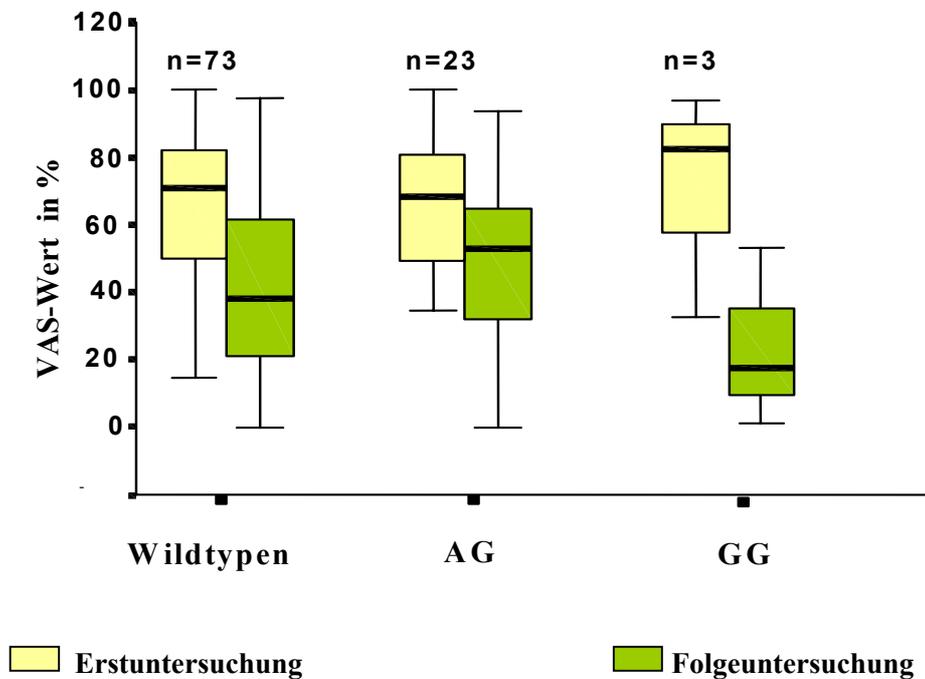
Die Intensitäten des Ruheschmerzes waren vor Therapiebeginn zwischen den Genotypen nicht signifikant unterschiedlich. Durch die Schmerztherapie war nach sieben Tagen bei allen Untergruppen eine signifikante Schmerzreduktion festzustellen. Die Unterschiede der Schmerzverminderung in Abhängigkeit vom Genotyp waren nicht signifikant. Wegen der kleinen Fallzahl erfolgte für die Anwendung aller statistischen Teste die Zusammenfassung der heterozygoten und homozygoten Mutationsträger in einer Gruppe.



**Abbildung 4.4:** Intensität des Ruheschmerzes in Abhängigkeit vom Genotyp vor und 7 Tage nach Therapieumstellung. Die Intensität des Ruheschmerzes wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS) ermittelt. AG=Heterozygote, GG=Homozygote

#### 4.7.2 Veränderung des Bewegungsschmerzes

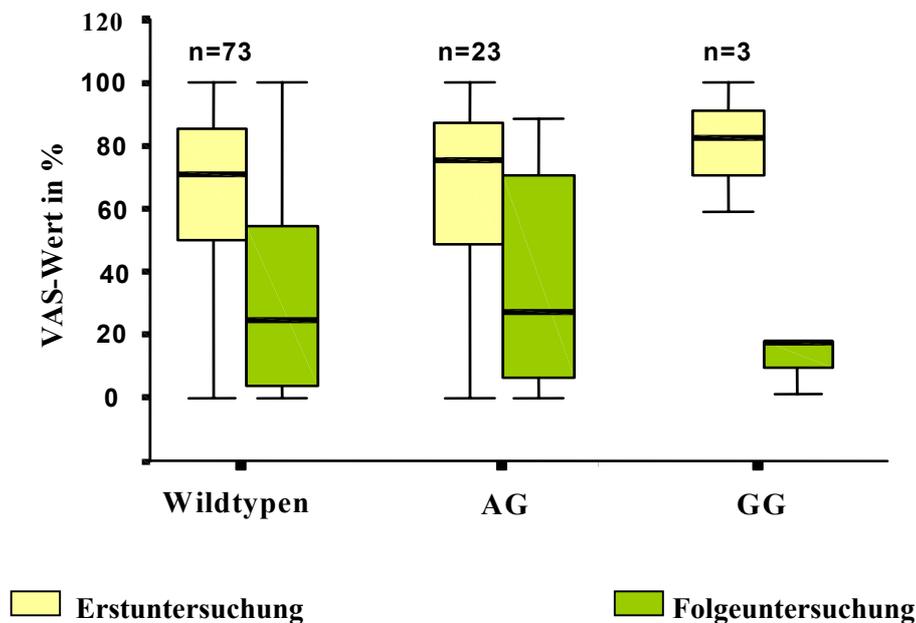
Ebenso zeigten die Intensitäten des Bewegungsschmerzes vor Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypen. Die Schmerztherapie bewirkte bei allen Genotypen nach sieben Tagen eine signifikante Reduktion des Bewegungsschmerzes. Die Abnahme der Schmerzintensität unterschied sich bei den verschiedenen Genotypen aber nicht signifikant.



**Abbildung 4.5:** Intensität des Bewegungsschmerzes in Abhängigkeit vom Genotyp vor und 7 Tage nach Therapieumstellung. Die Intensität des Bewegungsschmerzes wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS) ermittelt. AG=Heterozygote, GG=Homozygote

### 4.7.3 Veränderung der schmerzbedingten Schlafstörung

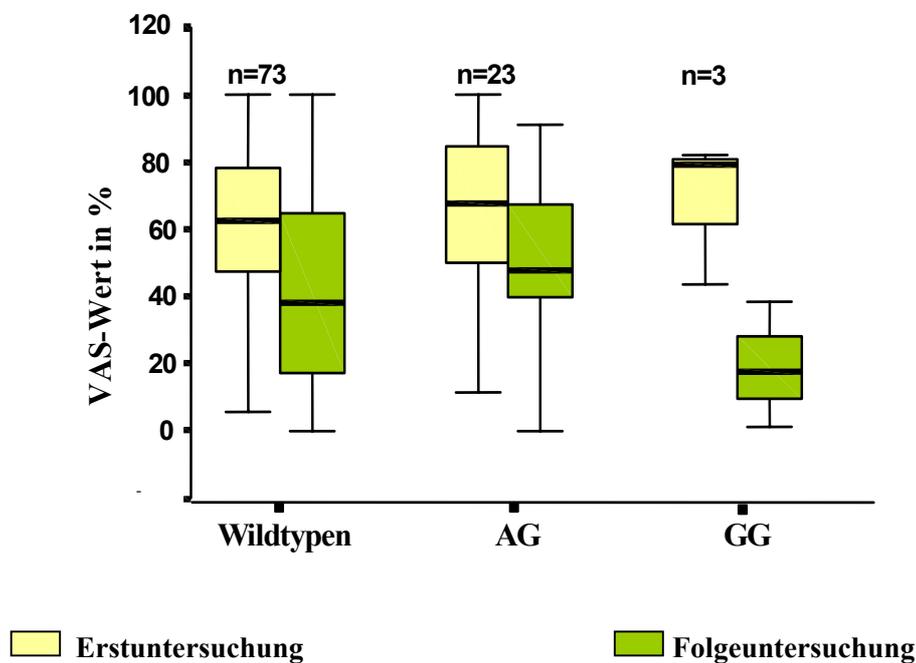
Zwischen den Genotypen bestanden bezüglich der Intensität der Schlafstörung vor Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede. Auch das Ausmaß der schmerzbedingten Schlafstörungen hat bei allen Genotypen infolge der Opioidsteigerung nach sieben Tagen signifikant abgenommen. Der Einfluss des Faktors Mutation auf die Besserung der Schlafstörungen zeigte wieder keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 4.6:** Ausmaß der Schlafstörung in Abhängigkeit vom Genotyp vor und 7 Tage nach Therapieumstellung. Das Ausmaß der Schlafstörung wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS) ermittelt. AG=Heterozygote, GG=Homozygote

#### 4.7.4 Veränderung der schmerzbedingten Energiebindung

Vor Therapiebeginn waren die Unterschiede der schmerzbedingten Energiebindung zwischen den Genotypen nicht signifikant. Bei allen Genotypen zeigte sich nach der Opioiddosissteigerung eine signifikante Besserung, die jedoch unabhängig vom Genotyp war.



**Abbildung 4.7:** Veränderung der Energiebindung in Abhängigkeit vom Genotyp vor und 7 Tage nach Therapieumstellung. Die Intensität der Energiebindung wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS) ermittelt. AG=Heterozygote, GG=Homozygote

#### 4.8 Intensität der Nebenwirkungen

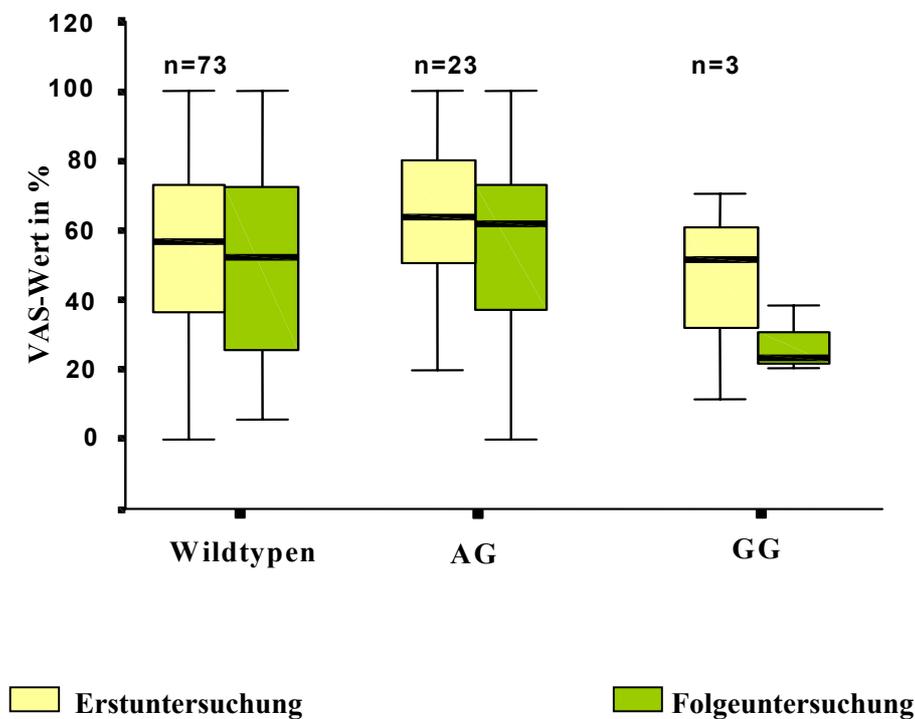
Die Intensität von Müdigkeit und Übelkeit wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und nach einer Woche erfasst.

**Tab. 4.8:** Intensität der Nebenwirkungen unter Opioidtherapie, angegeben sind die Medianwerte der, mit der visuellen Analogskala erhobenen, Daten .

Parameter	Wildtyp (n=73)	Hetero- zygote Mutation (n=23)	Homo- zygote Mutation (n=3)	Mann- Whitney-U- Test	zweifakt. nicht- parametrische Varianz- analyse*
<b>Müdigkeit vor Therapie</b>	57,65	64,12	51,76	p = 0,354	p = 0,543
<b>Müdigkeit nach 7 Tagen</b>	52,35	61,76	23,53		
<b>Übelkeit vor Therapie</b>	7,06	29,52	1,02	p = 0,801	p = 0,845
<b>Übelkeit nach 7 Tagen</b>	20,59	26,47	23,53		

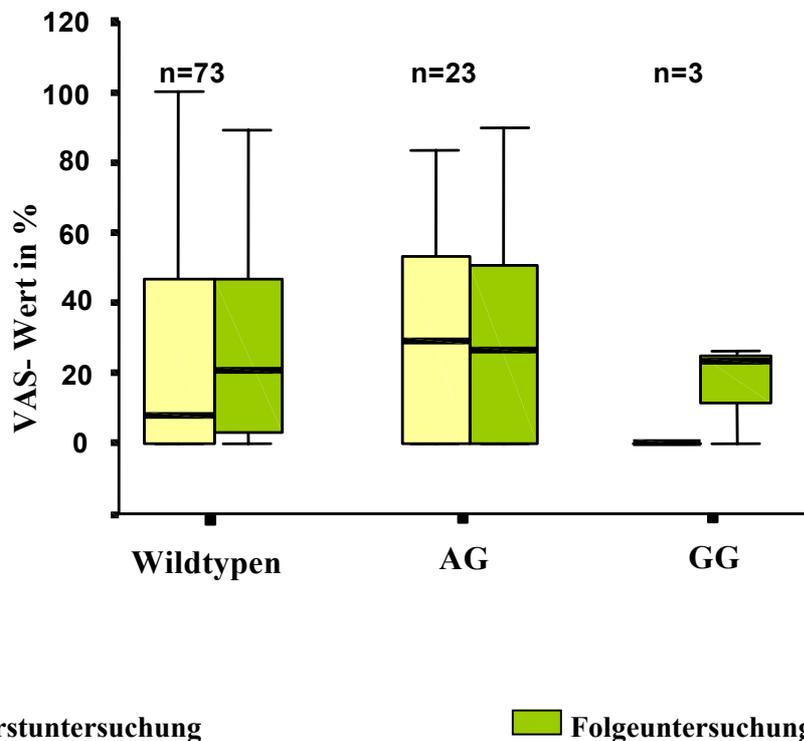
\* zweifaktorielle, nichtparametrische Varianzanalyse für Daten mit Messwiederholung, p-Wert zur Testung des Genotyp-Effekts

Die Intensität der Müdigkeit war vor der Opioidsteigerung zwischen den Genotypen nicht signifikant unterschiedlich. Bei allen Gruppen war unter Opioidsteigerung eine Abnahme der Müdigkeit festzustellen. Die Verminderung der Nebenwirkung Müdigkeit in Abhängigkeit vom Genotyp war aber nicht signifikant unterschiedlich.



**Abbildung 4.8:** Veränderungen der Intensität der Müdigkeit in Abhängigkeit vom Genotyp vor und 7 Tage nach Therapieumstellung. Die Intensität der Müdigkeit wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS) ermittelt. AG=Heterozygote, GG=Homozygote

Weiterhin war auch die Intensität der Übelkeit vor Opioidsteigerung zwischen den Genotypen nicht signifikant unterschiedlich. Während die Intensität der Übelkeit bei Wildtypen und homozygoten Mutationsträgern durch die Steigerung der Opioiddosis zunahm, verringerte sie sich bei heterozygoten Mutationsträgern. Der Einfluss des Faktors Mutation auf die Veränderungen dieses Parameters war nicht signifikant.



**Abbildung 4.9:** Veränderungen der Intensität der Übelkeit in Abhängigkeit vom Genotyp vor und 7 Tage nach Therapieumstellung. Die Intensität der Übelkeit wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS) ermittelt. AG=Heterozygote, GG=Homozygote

#### 4.9 Nichtparametrische Kovarianzanalyse

Um zu überprüfen, ob der unterschiedliche Opioidverbrauch bei verschiedenen Genotypen (s.o.) die Testergebnisse dahingehend beeinflusste, dass keine signifikanten Unterschiede in der Therapiewirkung deutlich werden konnten, wurde eine nichtparametrische Kovarianzanalyse durchgeführt. Deren Ergebnis zeigte, dass auch unter Berücksichtigung des Opioidverbrauches die Therapiewirkung bei den verschiedenen Genotypen nicht signifikant unterschiedlich war (Tab. 4.9).

**Tab. 4.9:** Nichtparametrische Kovarianzanalyse

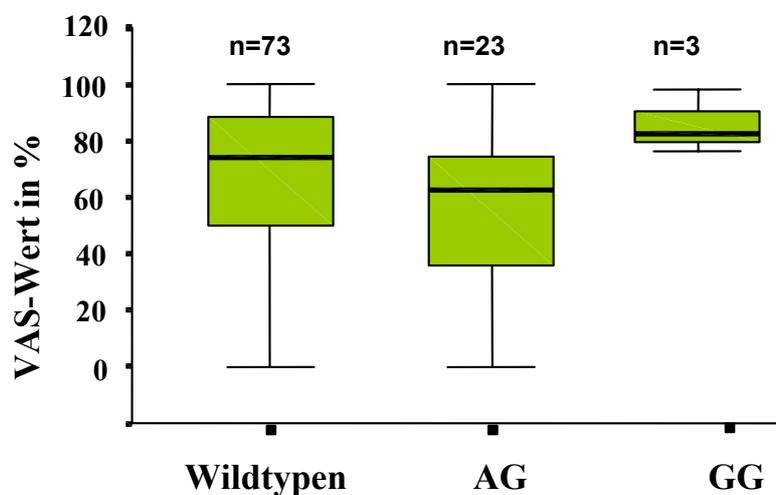
Parameter	Nichtparametrische Kovarianzanalyse
Ruhschmerz	p = 0,063
Bewegungsschmerz	p = 0,505
Schmerzbedingte Schlafstörung	p = 0,277
Schmerzbedingte Energiebindung	p = 0,342
Müdigkeit	p = 0,395
Übelkeit	p = 0,762

#### 4.10 Zusammenhang zwischen der persönlichen Beurteilung der Therapiewirkung und der Mutation A118G

Nach einwöchiger Opioidtherapie beurteilten die Patienten den Therapieerfolg. In unserem Patientenkollektiv konnte keine Assoziation zwischen dem Genotyp und der persönlichen Einschätzung der Therapiewirkung gezeigt werden (Exakter Test nach Fisher: p= 0,337). Gleiches galt für die Bewertung der Schmerztherapie mit Hilfe der visuellen Analogskala.

**Tab. 4.10:** Persönliche Therapiebeurteilung in Abhängigkeit von Genotyp

	Wildtyp (AA) (n=73)		Heterozygote Mutation (AG) (n=23)		Homozygote Mutation (GG) (n=3)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Keine Veränderung</b>	24	34,8%	13	59,1%	1	33,3%
<b>Besserung</b>	38	55,1%	8	36,4%	2	66,7%
<b>Ver-schlechterung</b>	7	10,1%	1	4,5%	0	0%



**Abbildung 4.10:** Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Genotyp. Die Patienten beurteilten den Therapieerfolg mit Hilfe der visuellen Analogskala (=VAS), AG=Heterozygote, GG=Homozygote

#### **4.11 Zusammenfassung der Resultate**

In der vorliegenden Studie trat das mutierte Allel mit einer Frequenz von 14,6% auf. Das Patientenkollektiv befand sich bezüglich des A118G-Polymorphismus im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Vor Therapiebeginn konnte für die erfassten Patientencharakteristika eine homogene Verteilung der Merkmale in allen Untergruppen nachgewiesen werden.

Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Variablen Mutation A118G und dem Geschlecht der Patienten.

Die Ergebnisse der Teste zeigten, dass das Auftreten einer bestimmten Nebenwirkung unter Opioidtherapie zwischen den Genotypen als gleich anzusehen war. Ausnahme war die Nebenwirkung „Verwirrung“, welche in dem Patientenkollektiv nur bei Wildtypen festgestellt wurde.

Der Opioidverbrauch innerhalb einer Woche war bei Trägern der homozygoten Mutation signifikant höher als bei den Wildtypen und den Trägern der heterozygoten Mutation. Wegen der kleinen Fallzahl wurden bei der Anwendung der statistischen Teste heterozygote und homozygote Mutationsträger zusammengefasst. Nach Zusammenfassung der Gruppen war bezogen auf den Opioidverbrauch kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar.

Die Therapiewirkung auf die Parameter Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Intensität der Schlafstörung, Energiebindung und Müdigkeit war zwischen den Genotypen nicht signifikant unterschiedlich. Die Intensität der Übelkeit wurde bei Wildtypen und homozygoten Mutationsträgern durch Steigerung der Opioiddosis stärker, verringerte sich aber bei heterozygoten Mutationsträgern. Diese Veränderungen waren nicht signifikant.

Durch die Anwendung der nichtparametrischen Kovarianzanalyse wurde überprüft, ob der unterschiedliche Opioidverbrauch bei den verschiedenen Genotypen die Testergebnisse so beeinflusste, dass keine signifikanten Unterschiede in der Therapiewirkung deutlich werden konnten. Das Ergebnis der nichtparametrischen Kovarianzanalyse zeigte, dass auch unter Berücksichtigung des Opioidverbrauches die Therapiewirkung bei den verschiedenen Genotypen nicht signifikant unterschiedlich ist.

Bei der abschließenden Einschätzung des Therapieerfolges zeigte sich ebenfalls keine signifikante Assoziation mit dem Genotyp.