

1. Einleitung

Übelkeit und Erbrechen werden von den Patienten als besonders negative Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie empfunden. Durch den Einsatz der selektiven 5HT₃-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Glukokortikoiden konnten die Intensität von Übelkeit und das Ausmaß von Erbrechen während einer Chemotherapie für viele Patienten bereits deutlich reduziert werden. 20-30 % der Patienten sprechen jedoch auf eine derartige Therapie nicht ausreichend an (Gregory u. Ettinger, 1998; Navari, 1999).

1.1 Übelkeit und Erbrechen nach zytostatischer Therapie

Man unterscheidet 3 Formen von Übelkeit und Erbrechen, die in Abhängigkeit von ihrem zeitlichen Auftreten klassifiziert werden, sich vermutlich aber auch hinsichtlich ihres Pathomechanismus unterscheiden (Fiore u. Gralla, 1984):

1. akute Übelkeit / Erbrechen
2. verzögert auftretende Übelkeit / Erbrechen
3. antizipatorische Übelkeit / Erbrechen

1. Nach Gabe hochemetogener Substanzen oder Behandlung mit ionisierenden Strahlen kommt es innerhalb von 24 Stunden bei mehr als 90 % der behandelten Patienten ohne antiemetische Therapie zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Es beginnt üblicherweise 2-4 Stunden nach Verabreichung des Zytostatikums und erreicht innerhalb der nächsten 4-6 Stunden den Höhepunkt. Nach 12-24 Stunden klingen die gastrointestinalen Nebenwirkungen ab (akutes Erbrechen) (Tortorice u. O'Connell, 1990; Tonato et al., 1994; Hesketh, 2000; Hesketh, 2001).

2. Charakteristisch für das verzögerte Erbrechen ist ein Auftreten frühestens 24 Stunden, manchmal sogar erst Tage nach Behandlungsbeginn (Graves, 1992; Clark u. Gralla, 1993; Hesketh, 2000). Das verzögerte Erbrechen wird häufig nach Gabe von Cisplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin beobachtet, wenn sie in hoher Dosierung oder an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen appliziert werden (Kris et al., 1989). Das verzögerte Erbrechen verschwindet im Durchschnitt erst nach 5-7 Tagen (Roila et al., 1991; Yalcin et al., 1999).

3. Unter antizipatorischem Erbrechen versteht man das Auftreten der Symptome bereits vor Beginn einer Chemotherapie. Es entwickelt sich als konditionierte Reaktion besonders nach ineffektiver antiemetischer Behandlung im Verlauf vorangegangener Chemotherapie-Zyklen (Andrykowski, 1986; Andrykowski et al., 1988; Morrow u. Dobkin, 1988; Wickham, 1989; Apro, 1991). Auslösendes Moment können visuelle, akustische oder gustatorische Reize sein, die vom Patienten mit dem früheren Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in Verbindung gebracht werden. Das antizipatorische Erbrechen geht von kortikalen Bereichen aus (Berger u. Clark-Snow, 1997; Miller, 1999). Um es erfolgreich zu verhindern, ist eine wirksame antiemetische Behandlung mit Beginn des ersten Chemotherapiezyklus erforderlich.

An der Auslösung des Zytostatika-induzierten Erbrechens sind vermutlich unterschiedliche Rezeptortypen und Neurotransmitter beteiligt, die sowohl in der Chemorezeptor-Triggerzone, im Nucleus tractus solitarii als auch im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen worden sind (Drechsler u. Bauer, 1995; Berger u. Clark-Snow, 1997). Es handelt sich u.a. um dopaminerge, opioiderge, μ - δ -adrenerge, histaminerge, serotonerge, cholinerge Rezeptoren sowie Neurokinin-Rezeptoren (Seynaeve et al., 1990).

In tierexperimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Zytostatika mit hoher Emetogenität wie Cisplatin zu einer radikalvermittelten Schädigung enterochromaffiner Zellen der intestinalen Mukosa besonders im Bereich des Ileums führen, in deren Folge es zu einer Freisetzung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) kommt (Andrews et al., 1988; Andrews u. Davis, 1993; Cubeddu et al., 1990; Milano et al., 1991; Schwörer et al., 1991; Cubeddu, 1992; Fukui et al., 1993; Berger u. Clark-Snow, 1997; Nitta et al., 2001). 5-Hydroxytryptamin (5-HT) wird darüberhinaus aus geschädigten Zellen der Area postrema freigesetzt und kann somit direkt die in der Chemorezeptor-Triggerzone vorhandenen 5-HT₃-Rezeptoren stimulieren (Andrews u. Hawthorn, 1988; Miller u. Leslie, 1994).

Folge der durch Zytostatika induzierten Serotoninfreisetzung ist eine periphere Stimulierung von 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren), die sich u.a. auf vagalen Nervenendigungen im gastrointestinalen System befinden. Die peripheren Afferenzen projizieren in die zentralen Bereiche der emetogenen Reizaufnahme und lösen Erbrechen aus (Hesketh, 2000).

Bisher sind 14 unterschiedliche 5-HT-Rezeptoren nachgewiesen worden (Hoyer et al., 1994). Experimentelle und klinische Daten stützen die Vermutung, dass die emetogene Wirkung des Serotonins auf eine Wechselwirkung mit dem Subtyp 3 der 5-HT-Rezeptoren (5-HT₃-Rezeptoren) zurückzuführen ist (Hesketh, 2000).

Neben Serotonin und seiner Wechselwirkung mit den 5-HT₃-Rezeptoren scheint nach neueren Untersuchungen auch die Substanz P in Verbindung mit Neurokinin-Rezeptoren eine pathogenetische Bedeutung für das Zytostatika-induzierte Erbrechen zu besitzen (Watson et al., 1995).

Der Pathomechanismus des verzögerten Erbrechens ist weniger gut untersucht. Die nur partielle Wirksamkeit der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten 2-5 Tage nach Cisplatin-Chemotherapie lässt vermuten, dass neben Serotonin und seiner Wechselwirkung mit den 5-HT₃-Rezeptoren noch weitere Pathomechanismen beteiligt sind.

Früheren Theorien zufolge wurde das verzögerte Erbrechen auf die Kumulation von Zytostatika und (oder) ihrer Metabolite im zentralen, peripheren oder intestinalen Nervensystem, die Gewebszerstörung, eine Hypomagnesiämie oder eine Gastritis zurückgeführt und Serotonin und Dopamin als mögliche Mediatoren diskutiert (Clark u. Gralla, 1993; Kris et al., 1998). Nach Untersuchungen von Frederikson et al. (1994) sollen auch hohe Spiegel endogenen Noradrenalins an der Pathogenese des verzögerten Erbrechens beteiligt sein.

Für eine Beteiligung von 5-HT₄-Rezeptor-vermittelten Prozessen an der Pathogenese des verzögerten Erbrechens spricht die gute antiemetische Wirksamkeit von 5-HT₄-Rezeptor-Antagonisten beim CuSO₄-induzierten Erbrechen, bei dem periphere 5-HT₄-Rezeptoren eine bedeutsame Rolle spielen (Bhandari u. Andrews, 1991; Fukui et al., 1994). Untersuchungen der letzten Jahre, vor allem die gute therapeutische Wirkung von Antagonisten der Neurokinin-Rezeptoren (NK₁-Rezeptoren), unterstreichen die Bedeutung der Substanz P für das verzögerte Erbrechen (Watson et al., 1995; Kris et al., 1997; Navari et al., 1998; Bleiberg, 2000).

Das Risiko von Übelkeit und/oder Erbrechen bei Chemotherapie wird neben individuellen Risikofaktoren, Applikationsart und -geschwindigkeit, Dosierung und Tageszeit (Casper u. Schmoll, 1994; Junker et al., 2000) vor allem durch die emetogene Potenz des Zytostatikums bzw. der Zytostatikakombination bestimmt.

Nach Hesketh et al. (1997) sowie Hesketh (1999) werden 5 Stufen der emetogenen

Potenz von Zytostatika unterschieden (Tabelle 1 Anhang). Bei Kombinationschemotherapien orientiert man sich am Zytostatikum mit der höchsten emetogenen Potenz.

1.2 Medikamentöse Therapie

Ziel der antiemetischen Behandlung ist es, Übelkeit und Erbrechen bereits im Ansatz zu verhindern. Antiemetika werden deshalb vor Beginn der Zytostatika-Therapie gegeben.

Zur antiemetischen Behandlung stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, die potentesten und modernsten sind die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (de Mulder et al., 1990; Cupissol et al., 1990; Roila et al., 1991; Bleiberg et al., 1992; Brunsch et al., 1993 und 1994; Del Favero et al., 1993; Hainsworth, 1993; Morrow et al., 1995; Hesketh, 2000).

Die deutliche Überlegenheit der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten konnte in mehreren multizentrischen Studien nachgewiesen werden (Übersichten bei Hesketh, 2000 sowie Morrow et al., 1995) und führte dazu, dass sich die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bei der Prophylaxe und Behandlung der Zytostatika bedingten Emesis durchsetzen konnten. Die Kombination mit einem Glukokortikoid führt zusätzlich zu einer Wirkungssteigerung (Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 1998; Italian Group for Antiemetic Research, 1995 und 1998; Gralla et al., 1999).

1.2.1 Therapie des akuten Erbrechens

Im Rahmen einer sehr hoch oder auch mäßig bis hoch emetogenen Chemotherapie (Stufe 3, 4 und 5 nach Tab. 1 Anhang) ist derzeit eine Kombination aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason die erste Wahl. Damit kann bei 70 bis 90 % der Patienten ein akutes Erbrechen vollständig vermieden werden (Italian Group for Antiemetic Research, 1995 und 1998; Antiemetic Subcommittee, 1998; Gralla et al., 1999). Bei einer mehrtägigen Therapie mit Zytostatika dieser emetogenen Potenz sollte diese Kombination täglich appliziert werden (Antiemetic Subcommittee, 1998).

Für Zytostatika mit geringem emetogenem Potential (Stufe 2, siehe Tab. 1 Anhang) sind die Empfehlungen für eine antiemetische Therapie aufgrund nicht ausreichender klinischer Daten uneinheitlich. Zu erwägen ist hier die prophylaktische Gabe eines

Glukokortikoids (Fauser et al., 1999) oder eines Benzamid-Derivats wie Metoclopramid (Junker et al., 2000). Bei schwerer zu lindernder Übelkeit können Glukokortikoide oder Benzamid-Derivate versuchsweise mit Benzodiazepinen (z. B. Triflupromazin) kombiniert werden (Possinger et al., 2001).

Bei Gabe von Zytostatika der Stufe 1 (Tab. 1 Anhang) ist keine routinemäßige Antiemese erforderlich (Fauser et al., 1999).

1.2.2 Therapie des verzögerten Erbrechens

Eine effektive Prävention des verzögerten Erbrechens ist nach wie vor problematisch. Glukokortikoide wie Dexamethason gelten hier als die wirksamsten Medikamente. (Italian Group for Antiemetic Research, 1995; Goedehals et al., 1998; Mantovani et al., 1998).

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten haben sich bei der Therapie des verzögerten Erbrechens als relativ unwirksam erwiesen und sollten als Monotherapie nicht routinemäßig verabreicht werden (Aapro et al., 2000; Italian Group for Antiemetic Research, 2000). Eine deutliche Wirkungssteigerung wird jedoch durch die Kombination mit Glukokortikoiden erreicht (Roila et al., 1991; Smyth, 1992).

1.2.3 Therapie bei antizipatorischem Erbrechen

Eine medikamentöse Therapie des antizipatorischen Erbrechens ist sehr schwierig. Versuche mit Benzodiazepinen mit starker anxiolytischer Wirkkomponente, wie Lorazepam und Alprazolam (Junker et al., 2000) oder die Behandlung mit Neuroleptika, wie Triflupromazin waren nur bei einigen Patienten erfolgreich. Die wirksamste Prävention des antizipatorischen Erbrechens besteht in einer effektiven Bekämpfung des akuten und verzögerten Erbrechens.

1.3. Pharmakologische Eigenschaften der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron und Ondansetron

Der Wirkmechanismus der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron und Tropisetron beruht auf einer selektiven Blockierung der 5-HT₃-Rezeptoren auf den vagalen afferenten Nervenfasern des enteralen Nervensystems sowie in der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii (Freeman et al., 1992; Tyers, 1992). Die Bindungs-

affinität für andere 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren, z.B. für 5-HT₁ und 5-HT₂-Rezeptoren sowie für dopaminerge (D₁ und D₂), histaminerge (H₁), muscarinerge und adrenerge Rezeptoren ist sehr gering oder fehlt (Tyers, 1992; Junker, 1999; Junker et al., 2000).

Für Tropisetron konnte allerdings eine schwache Affinität für 5-HT₄-Rezeptoren nachgewiesen werden, deren klinische Bedeutung jedoch unklar ist (Bhandari u. Andrews, 1991; Gregory u. Ettinger, 1998; Yamakuni et al., 2000).

Ondansetron und Tropisetron binden direkt an die 5-HT₃-Rezeptoren, ihre Metabolite haben keine Bedeutung für die Rezeptor-Blockade (Roila u. Del Favero, 1997).

Tropisetron wird rasch (mittlere Halbwertszeit der Aufnahme ca. 20 Minuten) und nahezu vollständig (>95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Navoban Product Information Novartis). Bedingt durch die First-Pass-Metabolisierung in der Leber beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Dosis von 5 mg 60 %. Da dieser Stoffwechselweg sättigbar ist, nimmt die Bioverfügbarkeit mit steigender Dosis zu. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 2-3 Stunden erreicht.

Die Metabolisierung von Tropisetron erfolgt durch Hydroxylierung in den Positionen 5, 6 oder 7 des Indolringes (Fischer et al., 1994), gefolgt von einer Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat. Die konjugierten Metabolite werden in Urin und Faeces ausgeschieden (Verhältnis 5:1). Bei extensiven Metabolisierern werden ca. 8 % des Tropisetrons unverändert, 70 % als Metabolite im Urin und 15 % in den Faeces ausgeschieden. Bei den langsamen Metabolisierern steigt die Menge an Tropisetron, die unverändert über die Niere ausgeschieden wird. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt im Normalfall 8 Stunden. Bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung (etwa 8 % der Bevölkerung) ist sie bis auf 45 Stunden verlängert (Eliminations-Halbwertszeit 4-5mal länger als bei extensiver Metabolisierung).

Ondansetron wird nach oraler Gabe rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert und akkumuliert nicht bei wiederholten Gaben (Roila u. Del Favero, 1997). Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 60 %.

Nach oraler oder intravenöser Gabe wird Ondansetron extensiv metabolisiert. Die Clearance erfolgt überwiegend über den Leberstoffwechsel, die renale Exkretion ist von untergeordneter Bedeutung (Roila u. Del Favero, 1997).

1.4 Metabolisierung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron und Ondansetron – Bedeutung des CYP2D6 und seiner Polymorphismen

Ondansetron und Tropisetron werden oxidativ über das mikrosomale Cytochrom P450-System abgebaut.

Beim Menschen sind z.Z. 39 funktionelle Cytochrom P450-Enzyme bekannt. Die für den Arzneimittel-Metabolismus relevanten 12 Isoformen gehören 7 Subfamilien der Genfamilien 1, 2 und 3 an (Schwab et al., 2002).

Obwohl mengenmäßig eher von untergeordneter Bedeutung, katalysiert die Isoform CYP2D6 den oxidativen Stoffwechsel von etwa 25 % aller klinisch bedeutsamen Pharmaka, darunter auch Ondansetron und Tropisetron. (Fischer et al., 1994; Dixon et al., 1995; Corrigan et al., 1999). Die Phase-I-Metabolisierung von Ondansetron erfolgt hauptsächlich über eine Hydroxylierung des Indolringes an den Positionen 7 und 8 (Fischer et al., 1992; Fischer et al., 1994; Dixon et al., 1995). Tropisetron wird zu 5-, 6- und 7-Hydroxytropisetron umgesetzt (Fischer et al., 1992; Fischer et al., 1994).

Am Umsatz von Ondansetron sind vermutlich noch andere Cytochrom P450-Isoformen, wie CYP3A4, CYP2E1 und CYP1A2 beteiligt (Fischer et al., 1994; Firkusny et al., 1995; Dixon et al., 1995; Sanwald et al., 1996; Corrigan et al., 1999).

Das Cytochrom P450-2D6 ist ein hochpolymorphes Enzym. Der Polymorphismus wird autosomal rezessiv vererbt (Marez et al., 1997; Ingelmann-Sundberg, 1999). Unter den mehr als 50 identifizierten CYP2D6-Genvarianten sind 30 Allele mit veränderter Enzymaktivität gefunden worden (Marez et al., 1997). In der Zusammenstellung von Daly et al. (1996) sind 17 Allele beschrieben, die den polymorphen Charakter des Enzyms belegen (Tab. 2 Anhang).

Die Mehrheit aller Individuen ist Träger des sog. Wildtyp-Allels *1. Es besteht eine normale Metabolisierungskapazität für CYP2D6-Substrate. Die Träger gehören zu den sogenannten schnellen Metabolisierern (extensive metabolizer = EM).

Darüberhinaus sind Allele identifiziert worden, die eine defekte, verminderte, qualitativ veränderte oder gesteigerte Enzymaktivität verursachen (Tab. 2 Anhang).

Komplett inaktive CYP2D6-Allele wie die Allele *3, *4, *5, *6 können die Folge von Gendeletionen, Genkonversionen mit den Pseudogenen sowie Einzelbasenmutationen sein, die zu Frameshift-, Missense-, Nonsense- oder Splice-Site-Mutationen

führen (Marez et al., 1995; Marez et al., 1996; Sachse et al., 1996; Marez et al., 1997; Ingelman-Sundberg et al., 1999). Bei Homozygotie dieser geninaktivierenden Mutationen wird kein funktionelles Enzym exprimiert. Der betreffende Metabolisierungsweg wird vollständig ausgeschaltet, ein über CYP2D6 verstoffwechseltes Pharmakon muß über alternative Stoffwechselwege abgebaut werden.

Die homozygote Defizienz und damit der PM-Phänotyp (PM = poor metabolizer) findet sich bei etwa 5-10 % der weißen Bevölkerung (Sachse et al., 1997; Griese et al., 1998). Es gibt jedoch ausgeprägte ethnische Unterschiede in der Populationshäufigkeit der PM (Bertilsson, 1995; Sachse et al., 1997; Aynacioglu et al., 1999).

Neben den CYP2D6-Defektallelen sind auch Allele beschrieben worden, die einen verminderten oder qualitativ veränderten Arzneimittelmetabolismus verursachen (u.a. die Allele *2, *9, *10, *17) (siehe Tab. 2 Anhang). Die verminderte Enzymaktivität kann resultieren aus einer verminderten Menge an Enzymprotein infolge verminderter Synthese, veränderter Proteinfaltung (z.B. Allel *10) oder geringerer Stabilität des Enzymproteins und folglich rascherem Abbau (Johansson et al., 1994).

Allele, die zu einer verminderten Enzymaktivität führen, sind die molekulare Grundlage für den IM-Phänotyp (IM = intermediate metabolizer). Zirka 10 % der Bevölkerung können phänotypisch diesem Metabolisierertyp zugeordnet werden (Schwab et al., 2002). Dieser Phänotyp findet sich aber auch bei Menschen, die sowohl ein normal aktives (*1) als auch eines der verschiedenen Defektallele (*3; *4; *5; *6) aufweisen.

Neben Defektallelen und Allelen, die eine verminderte Funktion des CYP2D6-Proteins verursachen, sind als anderes Extrem bei etwa 2 % der kaukasischen Bevölkerung duplizierte, multiplizierte oder amplifizierte CYP2D6-Gene nachgewiesen worden (Johansson et al., 1993; Lovlie et al., 1996; Sachse et al., 1997; Steijns u. van der Weide, 1998). Gegenwärtig liegen Daten über Allele mit 2, 3, 4, 5 sowie 13 Genkopien vor (Agundez et al., 1995; Ingelman-Sundberg et al., 1999, Lundquist et al., 1999).

Aufgrund der höheren Anzahl aktiver Allele wird ein über CYP2D6 umgesetztes Medikament so rasch metabolisiert, dass u. U. bei einer Standarddosis keine effektiven Wirkspiegel und damit kein therapeutischer Effekt erreicht werden können. Man spricht von extrem schnellen Metabolisierern (ultrarapid metabolizer = UM). In der Häufigkeit der UM sind sehr große interethnische Unterschiede beobachtet

worden (Aklillu et al., 1996; Aynacioglu, 1997; Mc Lellan et al., 1997; Sachse et al., 1997).

Ondansetron und Tropisetron wie auch die anderen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sind nebenwirkungsarme Medikamente mit einem breiten therapeutischen Bereich. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die bei den langsamen Metabolisierern länger aufrechterhaltenen Plasmakonzentrationen zu einem verbesserten antiemetischen Schutz vor Chemotherapie-induzierter Emesis führen, während ultraschnelle Metabolisierer bei der üblichen Dosierung keine effektiven Wirkspiegel aufbauen. Interindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit einer antiemetischen Therapie könnten somit – zumindest teilweise - auf genetisch bedingte Unterschiede im Arzneimittelstoffwechsel zurückgeführt werden.