

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Genotypisierung

4.1.1 Häufigkeitsverteilung der detektierten CYP2D6-Allele

Die bei den 270 Patienten nachgewiesenen CYP2D6-Allele sind in Tab. 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Häufigkeit der CYP2D6-Allele

Allele	Anzahl	Häufigkeit in %
*1	402	74,0
*3	9	1,7
*4	105	19,3
*5	17	3,1
*6	4	0,7
*MxN	6	1,1

Die Allele *3, *4, *5 und *6 kodieren für ein nicht funktionelles CYP2D6-Protein und werden als defiziente Allele definiert. Allel *1 und dessen Duplikation *1x2 und die Duplikation des Allels 2 (*2x2) sind aktive Allele. Der langsame Metabolisierer (PM) hat 2 defiziente Allele. Der intermediär schnelle Metabolisierer (IM) besitzt ein aktives Allel *1 und ein defizientes Allel, der schnelle Metabolisierer (EM) 2 aktive Allele oder ein defizientes und ein dupliziertes aktives Allel. Der ultraschnelle Metabolisierer (UM) weist ein aktives Allel *1 und ein dupliziertes aktives Allel oder zwei duplizierte Allele auf.

157 Patienten zeigten die Allelkonstellation *1/ *1, also den EM-Phänotyp. Bei 88 Patienten wurde eine Kombination des Allels *1 mit einem Defektallel (*3, *4, *5, *6) gefunden. Sie entsprachen somit dem IM-Phänotyp. Von den in der IM-Gruppe gefundenen Defektallelen war das Allel *4 mit 82 % das häufigste Allel. Die Anteile der Allele *5, *3 und *6 waren mit 9 %, 6,7 % und 2,3 % deutlich geringer.

21 Patienten wiesen zwei Defektallele und somit den PM-Phänotyp auf.

Von den insgesamt 6 in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Allelen *MxN handelte es sich in 4 Fällen um Duplikationen aktiver Allele entsprechend dem UM-Phänotyp. In den beiden anderen Fällen war das duplizierte Allel mit einem Defektallel kombiniert (1mal *4 und 1mal *5), was phänotypisch zum schnellen Metabolisierertyp führt (Sachse et al., 1997).

Damit konnten unter den 270 Patienten dieser Studie 4 ultraschnelle Metabolisierer nachgewiesen werden.

4.1.2 Häufigkeit der Genotypen und Geschlechtsverteilung

Die auf der Basis der Genotypisierung erhaltenen Metabolisierertypen und deren Geschlechtsverteilung sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der CYP2D6-Genotypen

Genotyp	gesamt	%	Männer	%	Frauen	%
PM	21	7,8	10	8,6	11	7,1
IM	88	32,6	30	25,9	58	37,7
EM	157	58,1	74	63,8	83	53,9
UM	4	1,5	2	1,7	2	1,3
Gesamt	270		116		154	

Auf der Grundlage der beschriebenen Allelfrequenzen ergab sich in der Gesamtpopulation folgende Verteilung der Metabolisierertypen:

7,8 % langsame Metabolisierer, 32,6 % mit intermediärer Metabolisiererkapazität, 58,1 % schnelle und 1,5 % ultraschnelle Metabolisierer. Von den 21 genotypisch den PM zuzuordnenden Patienten waren 15 homozygot für die jeweiligen Defektallele (68 %). Von den 15 homozygoten Defektallelträgern waren 76 % homozygot für das Allel *4, 18 % homozygot für Allel *5 und 6 % homozygot für Allel *3. Homozygote Träger des Allels *6 wurde nicht gefunden.

Von den 6 heterozygoten Haplotypen (den sog. compound heterozygotes) wiesen 37,5 % die Kombination *4/*5, 25 % die Kombination *4/*6, jeweils 12,5 % die Kombinationen *3/*5, *5/*6 und *3/*4 auf.

Langsame und ultraschnelle Metabolisierer waren annähernd gleich auf beide Geschlechter verteilt. Die intermediären Metabolisierer waren tendenziell etwas häufiger beim weiblichen, die schnellen Metabolisierer etwas häufiger beim männlichen Geschlecht vertreten (Tab. 10).

4.1.3 Verteilung der Genotypen in beiden Therapiegruppen

In Tab. 11 ist die Verteilung der Genotypen auf die Therapiegruppen aufgeführt.

Tab. 11: Verteilung der Genotypen in beiden Therapiegruppen

Genotyp	Tropisetron		Ondansetron	
	n	%	n	%
PM	6	6,3	15	8,6
IM	29	30,2	59	33,9
EM	60	62,5	97	55,8
UM	1	1,0	3	1,7
Gesamt	96	100,0	174	100,0

4.2 Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen nach antiemetischer Therapie mit Tropisetron und Ondansetron

Die Effektivität der Antiemetika-Therapie wurde zunächst für die gesamte Patientengruppe anhand des Ausmaßes von Übelkeit und Erbrechen im Zeitraum 0-4 Stunden sowie im Zeitraum 5-24 Stunden beurteilt.

4.2.1 Übelkeit und Erbrechen in der gesamten Patientengruppe

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie wurde von 94 der 270 mit Tropisetron bzw. Ondansetron behandelten Patienten Übelkeit beobachtet (34,8 %). Bei 58 von 270 Patienten trat Erbrechen auf (21,5 %).

In Tab. 12 sind die durchschnittlichen Prozentwerte der Übelkeit sowie die mittlere Zahl der Erbrechenepisoden in beiden Untersuchungszeiträumen dargestellt.

Tab. 12: Mittlere Übelkeit in % der VAS und mittlere Zahl der Erbrechenepisoden 0-4h und 5-24 h nach Beginn der Chemotherapie

	n	0-4 h	5-24 h
Übelkeit	270	10,2 ± 27,0	15,3 ± 22,9
Erbrechen	270	0,25 ± 0,95	0,84 ± 2,58

Die mittleren Werte der Übelkeit aller 270 Patienten lagen innerhalb der ersten 4 Stunden nach Gabe des Chemotherapeutikums bei 10,2 %. Im Zeitraum 5-24 Stunden war ein Anstieg der Übelkeit um etwa 50 % nachweisbar.

Die mittlere Zahl der Erbrechenepisoden aller Patienten betrug nach 0-4 Stunden 0,25, im Zeitraum 5-24 Stunden 0,84 (Tab. 12).

4.2.2 Übelkeit und Erbrechen der gesamten Patientengruppe in Abhängigkeit vom Genotyp

4.2.2.1 Übelkeit

In Abb. 2 ist die mittlere Übelkeit aller 270 Patienten in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp nach 0-4 Stunden, in Abb. 3 nach 5-24 Stunden dargestellt.

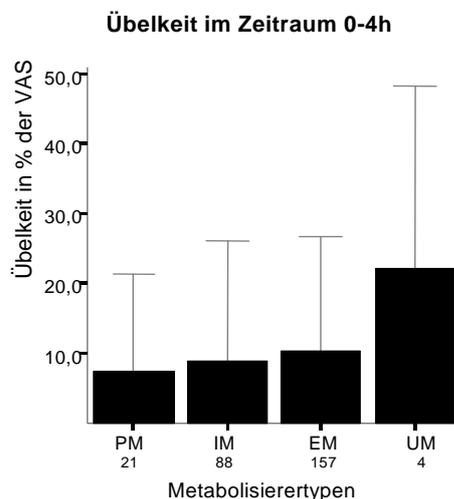


Abb. 2:

Prozentzahlen der mittleren Übelkeit der gesamten Patientengruppe differenziert nach Metabolisierertypen im Zeitraum 0-4 h (MW+SD)

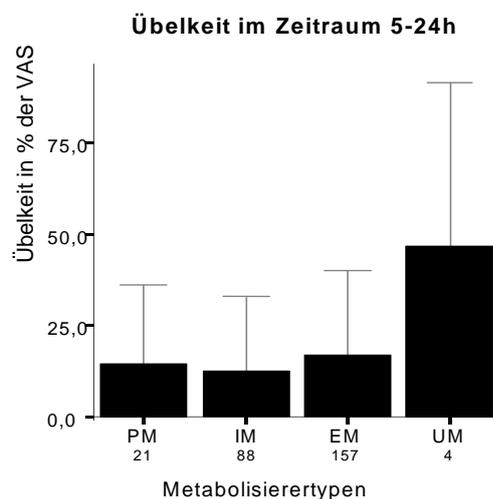


Abb. 3:

Prozentzahlen der mittleren Übelkeit der gesamten Patientengruppe differenziert nach Metabolisierertypen im Zeitraum 5-24 h (MW+SD)

Im Zeitraum 0-4 Stunden waren die Genotypen PM, IM und EM sehr gut vor Übelkeit geschützt (mittlere Übelkeit zwischen 8,4 und 11,1). Signifikante Unterschiede

zwischen PM, IM und EM waren nicht nachweisbar. Die Gruppe der UM zeigte mit einer mittleren Übelkeit von 22,3 % einen deutlich geringeren Schutz. Der Unterschied zu den anderen Genotypen war jedoch nicht signifikant.

Im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitraum kam es nach 5-24 Stunden bei allen Genotypen zu einer Zunahme der Übelkeit. Sie war in der Gruppe der UM mit einer mittleren Übelkeit von 47 % der VAS am stärksten ausgeprägt. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Nach Zusammenfassung von PM, IM und EM zu einer gemeinsamen Gruppe zeigte sich die Tendenz der höheren Übelkeit für die ultraschnellen Metabolisierer nach 0-4 Stunden und nach 5-24 Stunden besonders deutlich (Tab. 13).

Tab. 13: Mittlere Übelkeit in % der VAS nach 0-4 h sowie nach 5-24 h, UM geprüft gegen gemeinsame Gruppe aus IM, EM und PM

Genotypen	n	Übelkeit 0-4h	Übelkeit 5-24h
UM	4	22,3 ± 25,9	46,8 ± 44,9
PM/IM/EM	266	9,6 ± 16,4	15,1 ± 22,2

4.2.2.2 Erbrechen

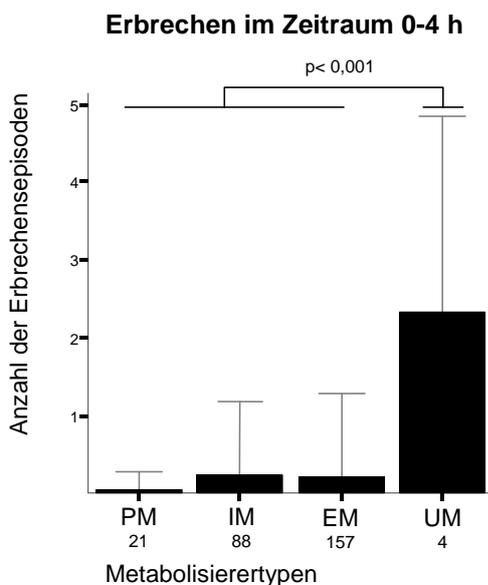


Abb. 4: Mittlere Anzahl der Erbrechenepisoden der gesamten Patientengruppe differenziert nach Metabolisierertypen im Zeitraum 0-4 h (MW+SD)

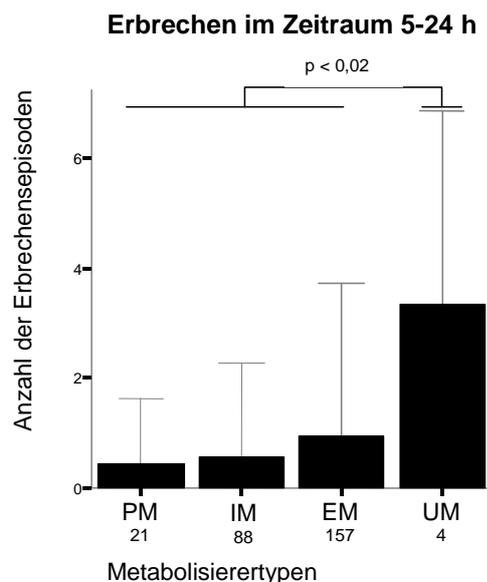


Abb. 5: Mittlere Anzahl der Erbrechenepisoden der gesamten Patientengruppe differenziert nach Metabolisierertypen im Zeitraum 5-24 h (MW+SD)

Für die Genotypen PM, IM und EM wurden im Zeitraum 0-4 Stunden mittlere Erbrechensraten von unter 0,5 beobachtet (Abb. 4), im Zeitraum 5-24 Stunden lagen sie unter 1,0 (Abb. 5). Signifikante Unterschiede zwischen PM, IM und EM wurden nicht gefunden.

Im Vergleich zu den anderen Genotypen war die Erbrechenshäufigkeit der UM mit einem Mittelwert von 2,3 (0-4 Stunden) bzw. 3,3 (5-24 Stunden) deutlich höher. Statistische Signifikanz ergab sich in beiden Untersuchungszeiträumen, wenn die UM einer gemeinsamen Gruppe aus PM, IM und EM gegenübergestellt wurden (Abb. 4 und 5).

4.3 Vergleich der antiemetischen Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron

4.3.1 Vergleich der Wirksamkeit in der Gesamtgruppe der Patienten

Die Daten zur mittleren Übelkeit nach Tropisetron- bzw. Ondansetron-Behandlung sind in Tab. 14, zur mittleren Erbrechenshäufigkeit in Tab. 15 zusammengefasst.

Tab. 14: Vergleich der mittleren Übelkeit in % der VAS nach Behandlung mit Tropisetron bzw. Ondansetron nach 0-4 h und nach 5-24 h

	Tropisetron			Ondansetron		
	n	Übelkeit 0-4 h	Übelkeit 5-24 h	n	Übelkeit 0-4 h	Übelkeit 5-24 h
Gesamt	96	7,09 ± 13,0	13,6 ± 23,4	174	12,03 ± 9,5	16,4 ± 22,7

Tab. 15: Vergleich der mittleren Erbrechenshäufigkeit nach Behandlung mit Tropisetron bzw. Ondansetron nach 0-4 h und nach 5-24 h

	Tropisetron			Ondansetron		
	n	Erbrechen 0-4 h	Erbrechen 5-24 h	n	Erbrechen 0-4 h	Erbrechen 5-24 h
Gesamt	96	0,15 ± 0,80	0,66 ± 1,80	174	0,31 ± 1,03	0,95 ± 2,93

In beiden Untersuchungszeiträumen waren sowohl Übelkeit als auch Erbrechen nach Tropisetron Therapie in der Tendenz etwas geringer ausgeprägt als bei den mit

Ondansetron behandelten Patienten (Tab. 14 und 15). Die Unterschiede ließen sich jedoch statistisch nicht sichern.

4.3.2 Antiemetische Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron differenziert nach Metabolisierertypen

4.3.2.1 Übelkeit

Die mittlere Übelkeit in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp ist für Tropisetron und Ondansetron im Zeitraum 0-4h in Abb. 6 und Abb. 7 sowie im Zeitraum 5-24h in Abb. 8 und Abb.9 dargestellt.

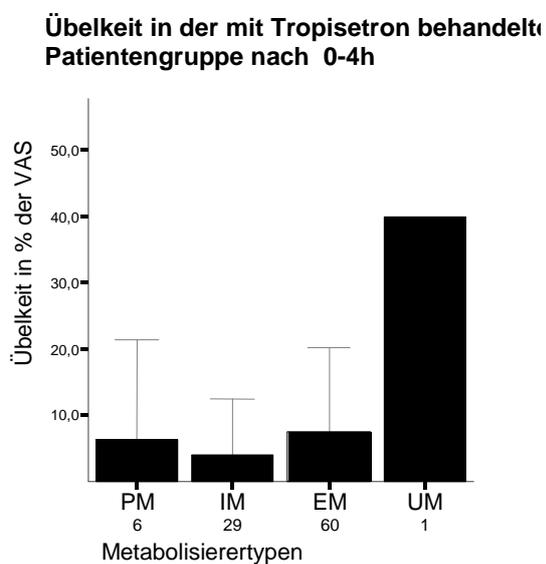


Abb.6 :
Mittlere Übelkeit in der mit Tropisetron behandelten Patientengruppe in % der VAS im Zeitraum 0-4 h (MW+SD)

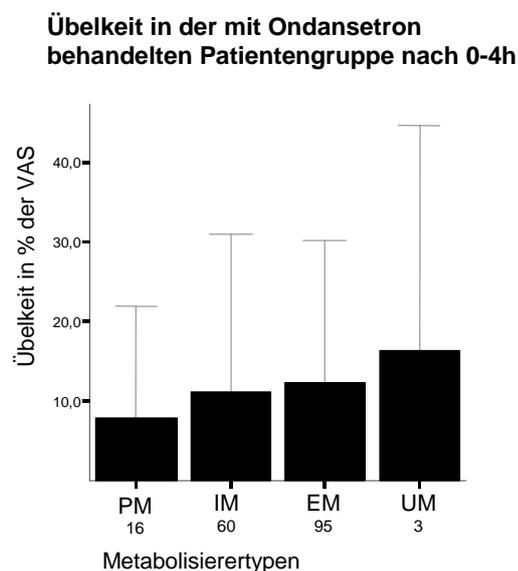


Abb. 7
Mittlere Übelkeit in der mit Ondansetron behandelten Patientengruppe in % der VAS im Zeitraum 0-4 h (MW+SD)

Die PM, IM und EM der Tropisetron-Gruppe zeigten hinsichtlich der mittleren Übelkeit bei Werten zwischen 3,8 % und 8,3 % nur geringe Unterschiede. Der ultraschnelle Metabolisierer war mit einer Übelkeit von 40 % deutlich schlechter geschützt (Abb. 6).

Auch in der Ondansetron-Gruppe waren die Unterschiede zwischen PM, IM und EM gering. Die Intensität der Übelkeit war bei diesen 3 Genotypen tendenziell etwas höher als in der Tropisetron-Gruppe. Die UM entwickelten doppelt so hohe Übelkeitsintensitäten wie die PM (16,3 versus 8,1).

Übelkeit in der mit Tropisetron behandelten Patientengruppe nach 5-24h

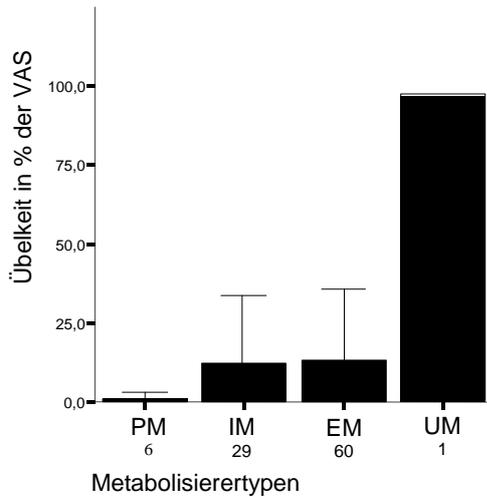


Abb.8 :
Mittlere Übelkeit in % der VAS in der mit Tropisetron behandelten Patientengruppe im Zeitraum 5-24 h (MW+SD)

Übelkeit in der mit Ondansetron behandelten Patientengruppe nach 5-24h

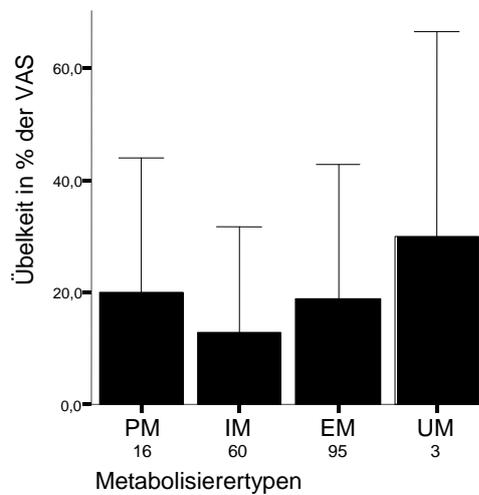


Abb. 9 :
Mittlere Übelkeit in % der VAS in der mit Ondansetron behandelten Patientengruppe im Zeitraum 5-24 h (MW+SD)

Ähnliche Ergebnisse wurden nach 5-24 Stunden beobachtet (Abb. 8 und 9). Die Unterschiede der durchschnittlichen Intensität der Übelkeit zwischen beiden Therapiegruppen waren bei den ultraschnellen Metabolisierern in diesem Untersuchungszeitraum noch ausgeprägter (97 versus 30 %).

4.3.2.2 Erbrechen

Die mittlere Zahl der Erbrechenepisoden in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp nach Tropisetron- bzw. Ondansetron-Behandlung ist für beide Untersuchungszeiträume in Abb. 10 bis 13 dargestellt.

Erbrechen in der mit Tropisetron behandelten Patientengruppe nach 0-4h

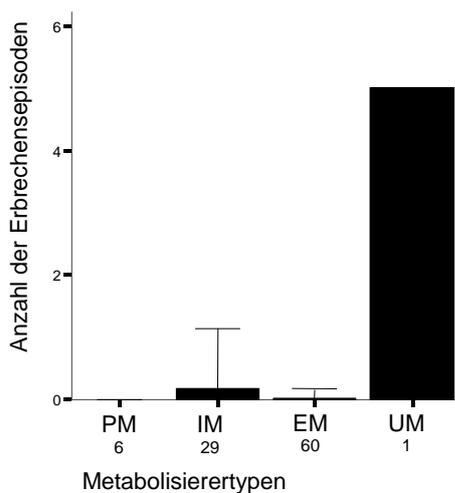


Abb. 10 :
Mittlere Anzahl der Erbrechenepisoden bei den mit Tropisetron behandelten Patienten im Zeitraum 0-4 h (MW+SD)

Erbrechen in der mit Ondansetron behandelten Patientengruppe nach 0-4 h

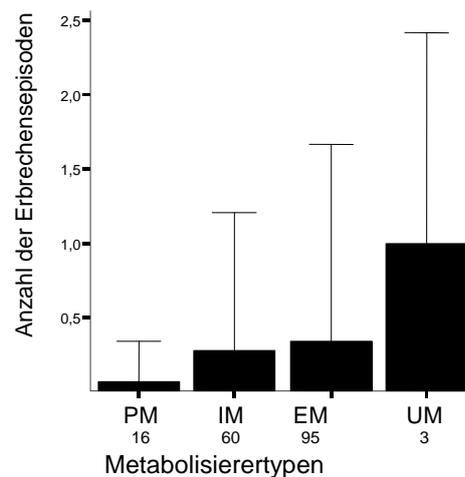


Abb. 11
Mittlere Anzahl der Erbrechenepisoden bei den mit Ondansetron behandelten Patienten im Zeitraum 0-4 h (MW +SD)

Wie in Abb. 10 erkennbar, zeigten die langsamen Metabolisierer der Tropisetron-Gruppe kein Erbrechen. Auch die Erbrechenshäufigkeit der IM und EM war mit Werten bis 0,2 sehr gering. Mit 5 Erbrechenepisoden war der UM erheblich schlechter geschützt. In der Ondansetron-Gruppe wiesen PM, IM und EM etwas höhere Erbrechenshäufigkeiten auf als in der Tropisetron-Gruppe (Abb. 11). Die UM zeigten jedoch nach Ondansetron-Behandlung in der Tendenz eine geringere Erbrechenshäufigkeit (1 im Vergleich zu 5 Episoden).

Die CYP2D6-Genotyp-abhängigen Unterschiede bei der Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron waren auch im Zeitraum 5-24 Stunden nachweisbar. Es kam im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitraum zu einer Zunahme der Erbrechenshäufigkeit in beiden Therapiegruppen (Abb. 12 und 13).

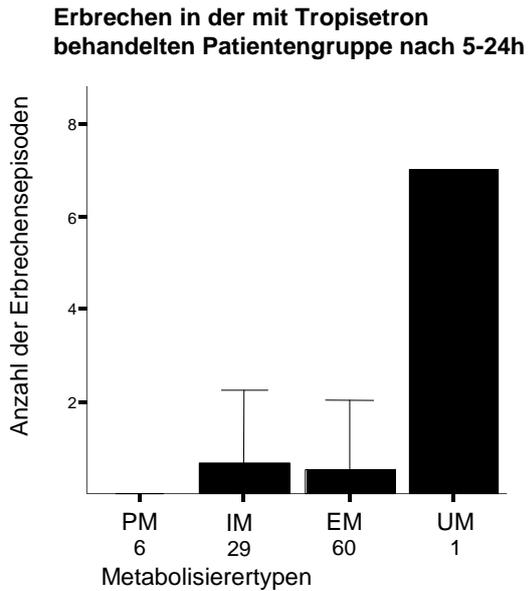


Abb. 12 :
Mittlere Anzahl der Erbrechenepisoden bei den mit Tropisetron behandelten Patienten im Zeitraum 5-24 h (MW+SD)

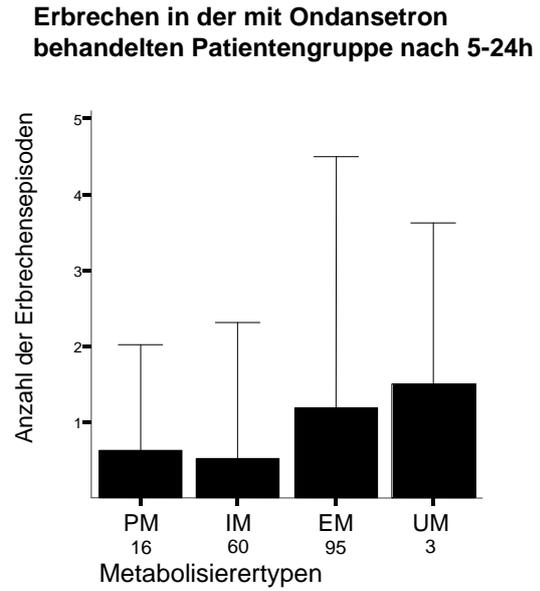


Abb. 13 :
Mittlere Anzahl der Erbrechenepisoden bei den mit Ondansetron behandelten Patienten im Zeitraum 5-24 h (MW+SD)

In der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer und in beiden Medikamentengruppen wiesen die ultraschnellen Metabolisierer für CYP2D6 den höchsten Grad an Übelkeit und Erbrechen auf. Im Gegensatz dazu waren die langsamen Metabolisierer sehr gut vor Übelkeit und Erbrechen geschützt (Tab. 16). In der Tropisetron-Gruppe waren die Unterschiede zwischen UM und PM stärker ausgeprägt als in der Ondansetron-Gruppe.

Tab. 16: Übelkeit und Erbrechen unter antiemetischer Therapie in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp (Übelkeit: % Mittelwert; Erbrechen: Mittelwert Anzahl der Episoden)

		Genotyp	Gesamt	Tropisetron	Ondansetron
Übelkeit	0-4h	PM	14,1	6	17,1
		UM	22,3	40	16,3
	5-24h	PM	14,2	1	18,8
		UM	46,8	97	30,3
Erbrechen	0-4h	PM	0,5	0	0,7
		UM	2,3	5	1
	5-24h	PM	0,4	0	0,5
		UM	3,3	7	1,5

Unabhängig von der eingesetzten antiemetischen Substanz war bei den PM kein Anstieg von Übelkeit und Erbrechen vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitraum zu verzeichnen.

4.4 Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron in Abhängigkeit von der Emetogenität des Chemotherapie-Regimes

4.4.1 Einfluß der Emetogenität der Chemotherapie auf Übelkeit und Erbrechen in der gesamten Patientengruppe

Die Auswertung erfolgte nach Einteilung der Zytostatika bzw. Zytostatika-Kombinationen in 5 Gruppen unterschiedlicher emetogener Potenz (Hesketh et al., 1997).

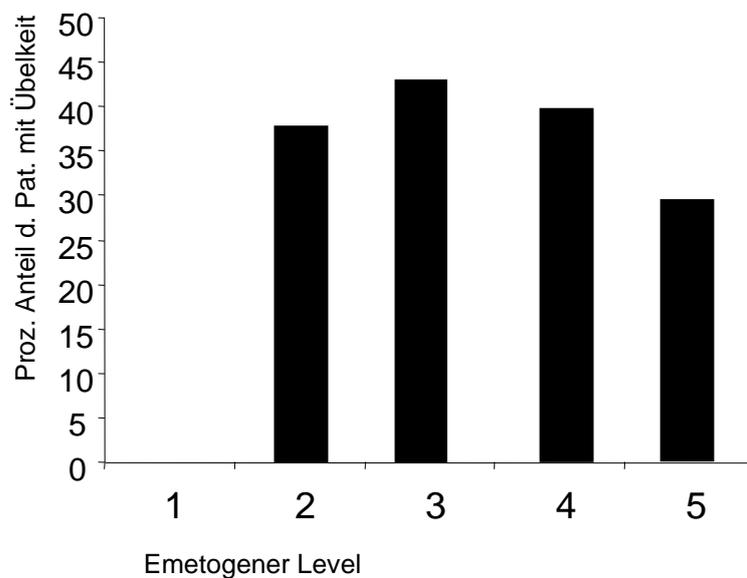


Abb. 14 : Prozentualer Anteil der Patienten mit Übelkeit in Abhängigkeit von der Emetogenität der Chemotherapie

Wie aus den Abb. 14 und 15 erkennbar ist, war der Prozentsatz der Patienten mit inkomplettem Schutz vor Übelkeit und Erbrechen nach Therapie mit 5-HT₃-Rezeptor-antagonisten unabhängig von der Emetogenität des Chemotherapie-Regimes.

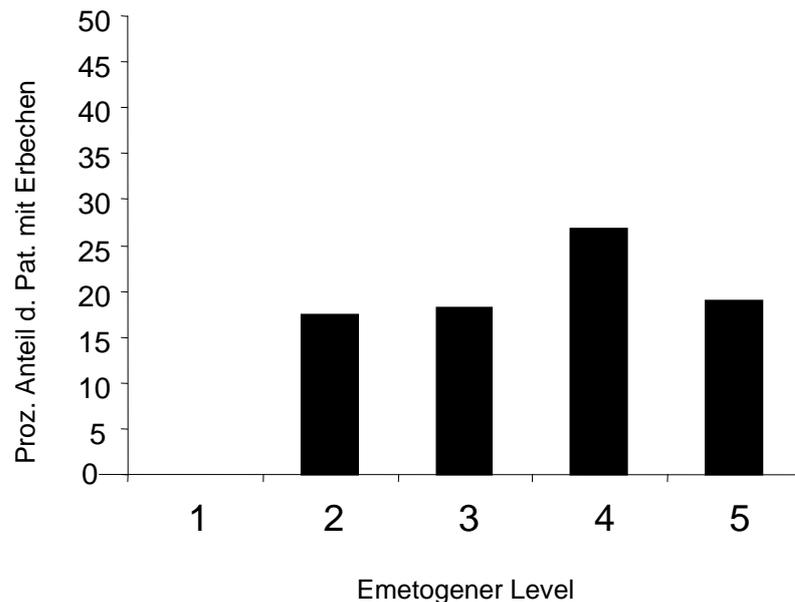


Abb.15 : Prozentualer Anteil der Patienten mit Erbrechen in Abhängigkeit von der Emetogenität der Chemotherapie

Übelkeit trat bei 40,4 % der mit hochemetogener Chemotherapie (Level 4) behandelten Patienten auf, war aber ebenso bei 37,7 % der Patienten nachweisbar, die niedrig emetogene Zytostatika erhalten hatten (Abb. 14). Ein ähnlicher Trend war auch beim Erbrechen festzustellen. Erbrechen (> 1 Episode) wurde bei 19,1 % der Patienten mit Emetogenitätslevel 5 sowie bei 18,9 % der Patienten mit niedrig emetogener Therapie (Level 2) beobachtet (Abb. 15).

Nach Zusammenfassung der Zytostatika mit emetogener Potenz 1, 2 und 3 (niedrige bis mittlere Emetogenität) zu Gruppe 1 und der Zytostatika mit emetogener Potenz 4 und 5 zu Gruppe 2 bestätigte sich die fehlende Abhängigkeit des Ausmaßes der Übelkeit von der emetogenen Potenz des Zytostatikums. Die durchschnittliche Zahl der Erbrechenepisoden schien dagegen in beiden Untersuchungszeiträumen, besonders im Zeitraum 5-24 Stunden nach hochemetogener Chemotherapie, etwas höher zu sein (Tab. 17).

Tab. 17: Vergleich von mittlerer Übelkeit in % der VAS und mittlerer Zahl der Erbrechenepisoden in den Emetogenitätsgruppen 1 (Level 1+2+3) und 2 (Level 4+5)

	Emetogenität	n	0-4 h	5-24 h
Übelkeit	1	79	11,4 ± 18,6	14,5 ± 19,8
	2	191	9,8 ± 17,3	15,8 ± 24
Erbrechen	1	79	0,19 ± 0,71	0,34 ± 0,94
	2	191	0,28 ± 1,0	1,04 ± 2,96

4.4.2 Übelkeit und Erbrechen in Abhängigkeit von Emetogenität der Zytostatika-Therapie und Metabolisierertyp

Die Beziehungen zwischen Übelkeit sowie Erbrechen, Genotyp und Emetogenität des Chemotherapie-Regimes sind in den Tab. 18 und 19 dargestellt.

Tab. 18: Mittlere Übelkeit in % der VAS nach 0-4 h sowie 5-24 h in Abhängigkeit von Metabolisierertyp und Emetogenität der Chemotherapie (1= Level 1+2+3 ; 2= Level 4+5)

Genotyp	Emetogenität	n	Übelkeit 0-4 h	Übelkeit 5-24 h
PM	1	6	5,81 ± 7,96	19,49 ± 23,70
PM	2	15	7,97 ± 16,56	11,84 ± 19,50
IM	1	25	9,54 ± 19,94	12,00 ± 15,65
IM	2	63	8,05 ± 15,88	12,08 ± 20,99
EM	1	46	12,78 ± 18,52	15,26 ± 21,83
EM	2	111	9,55 ± 16,23	17,24 ± 24,56
UM	1	2	24,50 ± 34,65	9,50 ± 13,44
UM	2	2	20,00 ± 28,29	84,00 ± 8,39

Ein deutlicher Einfluß der Emetogenität auf das Ausmaß der Übelkeit wurde bei PM, IM und EM weder innerhalb der ersten 4 Stunden noch nach 5-24 Stunden beobachtet. Nur die UM wiesen im Zeitraum 5-24 Stunden nach hochemetogener Therapie eine extrem starke Übelkeit auf (Tab. 18). Auch beim Erbrechen ergaben sich bei den verschiedenen Metabolisierertypen im Zeitraum 0-4 Stunden keine

signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Emetogenitätsgrad (Tab. 19). 5-24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie lag die mittlere Zahl der Erbrechenepisoden nach hochemetogener Therapie (Level 4+5) in der Tendenz höher als nach Behandlung mit niedrigemetogenen Zytostatika (Tab. 19).

Tab. 19: Mittlere Zahl der Erbrechenepisoden nach 4 h und 5-24 h in Abhängigkeit von Metabolisierertyp und Emetogenität der Chemotherapie (1 = Level 1+2+3; 2 = Level 4+5)

Genotyp	Emetogenität	n	Erbrechen 0-4 h	Erbrechen 5-24 h
PM	1	6	0,00	0,29 ± 0,76
PM	2	15	0,15 ± 0,88	0,44 ± 1,26
IM	1	25	0,20 ± 0,82	0,17 ± 0,64
IM	2	63	0,25 ± 0,95	0,68 ± 1,93
EM	1	46	0,17 ± 0,66	0,38 ± 1,03
EM	2	111	0,19 ± 0,79	1,29 ± 3,54
UM	1	2	2,00 ± 1,54	3,00 ± 2,21
UM	2	2	2,50 ± 3,54	3,50 ± 2,96

Der Einfluß der Emetogenität auf das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen verglichen zwischen UM und einer gemeinsamen Gruppe aus PM, IM und EM in beiden Untersuchungsräumen ist in den Tab. 20 und 21 dargestellt.

Trotz der geringen Zahl der UM war die stärkere Übelkeit bei den ultraschnellen Metabolisierern nach hochemetogener Chemotherapie im Zeitraum 5-24 Stunden signifikant (Tab. 20).

Tab. 20: Mittlere Übelkeit in % der VAS nach 5-24 h in Abhängigkeit von Metabolisierertyp und Emetogenität der Chemotherapie, UM versus PM/ IM/ EM

Gruppe	Emetogenität	n	Übelkeit 0-4 h	Übelkeit 5-24 h
UM	2	2	20,0 ± 28,3	84 ± 15
			<i>n.s.</i>	<i>p=0,013</i>
PM/ IM/ EM	2	191	9,7 ± 17,2	15,0 ± 24

Die höhere mittlere Erbrechenhäufigkeit der UM war nach niedrigemetogener Therapie in beiden Untersuchungszeiträumen und nach Gabe hochemetogener Zytostatika im Zeitraum 0-4 Stunden signifikant (Tab. 21).

Tab. 21: Mittlere Erbrechenhäufigkeit nach 0-4 h und 5-24 h in Abhängigkeit von der Emetogenität der Chemotherapie, UM versus PM/ IM/ EM

Genotyp	Emetogenität	n	Erbrechen 0-4 h	Erbrechen 5-24 h
UM	1	2	2,00	3,00
<i>Signifikanz</i>			<i>P=0,01</i>	<i>P=0,028</i>
PM/ IM/ EM	1	77	0,16 ± 0,68	0,30 ± 0,89
UM	2	2	2,50 ± 3,54	3,50 ± 4,95
<i>Signifikanz</i>			<i>P=0,01</i>	<i>n.s.</i>
PM/ IM/ EM	2	191	0,26 ± 0,98	1,01 ± 2,95

4.5 Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron in Abhängigkeit vom Geschlecht

In beiden Untersuchungszeiträumen war der Erfolg der antiemetischen Therapie bei Frauen in der Tendenz geringer als bei Männern. 37 % der Frauen berichteten über Übelkeit, im Vergleich zu 33,9 % der männlichen Tumorpatienten. Erbrechen trat bei 24 % der Frauen und bei 19,6 % der Männer auf. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen war bei Frauen etwas stärker ausgeprägt als bei Männern (Tab. 22 und 23). Sie zeigten insbesondere eine deutlich stärkere Zunahme beider Zytostatika-assoziiierter Nebenwirkungen vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitraum (Übelkeit: Faktor 1,61 versus 1,32; Erbrechen: Faktor 3,83 versus 2,37).

Tab. 22: Mittlere Übelkeit in % der VAS bei Frauen und Männern nach 0-4 h und 5-24 h

Geschlecht	n	Übelkeit 0-4 h	Übelkeit 5-24 h
Frauen	154	11,1 ± 18,6	17,9 ± 24,9
Männer	116	8,9 ± 16,1	11,7 ± 19,2

Tab. 23: Mittlere Erbrechenshäufigkeit bei Frauen und Männern nach 0-4 h und 5-24 h

Geschlecht	n	Erbrechen 0-4 h	Erbrechen 5-24 h
Frauen	154	0,29 ± 1,05	1,11 ± 3,14
Männer	116	0,19 ± 0,80	0,45 ± 1,36

Zwischen Geschlecht, Metabolisierertyp und Stärke von Übelkeit und Erbrechen waren keine eindeutigen Tendenzen zu beobachten (Daten nicht gezeigt).

4.6 Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron bei zusätzlicher Glukokortikoidtherapie

4.6.1 Einfluß auf Übelkeit und Erbrechen in der gesamten Patientengruppe

73,6 % der Patienten, die zusätzlich mit Glukokortikoiden behandelt wurden, waren komplett vor Übelkeit geschützt, dagegen bestand nur für 51,8 % der Patienten ohne Glukokortikoid-Gabe ein ausreichender Schutz vor Übelkeit. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$, χ^2 -Test). Ein ähnlicher Trend konnte für Erbrechen und die Kombination von Übelkeit und Erbrechen beobachtet werden.

Unter Berücksichtigung der Emetogenität der zytostatischen Behandlung ließ sich sowohl bei Übelkeit als auch bei Erbrechen der positive Effekt einer zusätzlichen Glukokortikoid-Gabe in allen Emetogenitätsgruppen nachweisen. Patienten, die mit hochemetogenen Zytostatika der Stufe 4 ohne Glukokortikoide behandelt wurden, zeigten eine zweifach höhere Intensität der Übelkeit im ersten (12,8 % versus 6,8 %, sign. $p=0,02$, Mann-Whitney U-Test) (nicht gezeigt) sowie im zweiten Untersuchungszeitraum (23,1 % versus 11,9 %, sign. $p=0,01$, Mann-Whitney U-Test) (Tab. 24).

Tab. 24: Mittlere Prozentwerte der Übelkeit sowie mittlere Zahl der Erbrechenepisoden aller Patienten in Abhängigkeit von zusätzlicher Glukokortikoidtherapie, dargestellt als Funktion des emetogenen Levels der Chemotherapie nach 5-24 h

		Emetogenitätslevel			
		2	3	4	5
Übelkeit	Gluk +	8,9 ± 15,5 <i>n=19</i>	0,0 ± 0,0 <i>n=5</i>	11,9 ± 21,6 <i>n=49</i>	14,0 ± 22,8 <i>n=78</i>
	Gluk -	18,7 ± 23 <i>n=36</i>	18,0 ± 17,1 <i>n=17</i>	23,1 ± 26,2 <i>n=46</i>	16,2 ± 25,6 <i>n=18</i>
Erbrechen	Gluk +	0,2 ± 0,5 <i>n=19</i>	0,0 ± 0,0 <i>n=5</i>	0,5 ± 1,1 <i>n=49</i>	1,0 ± 2,7 <i>n=78</i>
	Gluk -	0,5 ± 1,2 <i>n=36</i>	0,4 ± 0,9 <i>n=17</i>	1,1 ± 3,5 <i>n=46</i>	2,0 ± 3,8 <i>n=18</i>

* signifikant $p = 0,01$

4.6.2 Übelkeit und Erbrechen in Abhängigkeit von Glukokortikoidgabe und Metabolisierertyp

Bei differenzierter Betrachtung der unterschiedlichen Metabolisierertypen zeigte sich der protektive Einfluß der Glukokortikoide vor allem auf die Übelkeit in beiden Untersuchungszeiträumen, angedeutet bei den PM, deutlich bei IM und EM (Tab. 25).

Tab. 25: Mittelwerte der Übelkeit in % der VAS nach 0-4 h und 5-24 h in Abhängigkeit vom Metabolisierertyp und der zusätzlichen Gabe von Glukokortikoiden

Genotyp	Gluko-kortikoide	n	Übelkeit 0-4 h	Übelkeit 5-24 h
PM	Gluk +	11	7,1 ± 15,1	13,4 ± 22,7
PM	Gluk -	10	7,8 ± 13,1	15,5 ± 22,0
IM	Gluk +	49	5,9 ± 13,4	6,3 ± 12,6
IM	Gluk -	39	12,7 ± 20,9	20,2 ± 24,4
EM	Gluk +	89	8,2 ± 15,2	14,5 ± 22,9
EM	Gluk -	68	12,8 ± 17,0	19,5 ± 23,9
UM	Gluk +	2	20,0 ± 28,3	48,5 ± 68,6
UM	Gluk -	2	24,5 ± 34,6	45,0 ± 36,8

Eine positive Glukokortikoidwirkung auf das Erbrechen war im Trend nur bei der Gruppe der IM nachweisbar (Tab. 26).

Tab. 26: Mittelwerte der Erbrechenshäufigkeit nach 0-4 h und 5-24 h in Abhängigkeit vom Metabolisierertyp und der zusätzlichen Gabe von Glukokortikoiden

Genotyp	Gluko-kortikoide	n	Erbrechen 0-4 h	Erbrechen 5-24 h
PM	Gluk +	11	0,1 ± 0,3	0,6 ± 1,5
PM	Gluk -	10	0,0	0,2 ± 0,7
IM	Gluk +	49	0,1 ± 0,6	0,2 ± 0,7
IM	Gluk -	39	0,4 ± 1,2	1,1 ± 2,4
EM	Gluk +	89	0,2 ± 0,9	0,9 ± 2,5
EM	Gluk -	68	0,1 ± 0,3	0,8 ± 3,0
UM	Gluk +	2	5,0 ± 2,7	7,0 ± 4,2
UM	Gluk -	2	1,0 ± 1,4	1,5 ± 2,1

4.7 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Nach antiemetischer Behandlung mit den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron und Ondansetron waren 34,8 % der in dieser Studie untersuchten Patienten inkomplett vor Übelkeit geschützt, 21,5 % wiesen einen unzureichenden Schutz vor Erbrechen auf.

Im gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Stunden betrug der mittlere Grad der Übelkeit 15,6 %, die mittlere Zahl der Erbrechenepisoden lag bei 1,0.

2. Der Prozentsatz der Patienten mit unvollständigem antiemetischem Schutz zeigte keine eindeutige Abhängigkeit von der Emetogenität des Chemotherapie-Regimes. Lediglich das Ausmaß des Erbrechens schien besonders im Zeitraum 5-24 Stunden nach hochemetogener Chemotherapie (Emetogenitätslevel 4+5) größer zu sein.
3. Patienten, die zusätzlich zu den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit Glukokortikoiden behandelt wurden, waren signifikant besser vor Übelkeit geschützt als Patienten ohne Glukokortikoid-Medikation. Ein ähnlicher Trend war auch für Erbrechen und das kombinierte Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nachweisbar. Der protektive Einfluß der Glukokortikoide auf Übelkeit (sign.) und Erbrechen (n.s.) zeigte sich besonders nach hochemetogener Chemotherapie.
4. Genetisch definierte PM für CYP2D6 (7,8 % der untersuchten Patienten) waren besonders nach Tropisetron-Therapie nahezu komplett vor Übelkeit und Erbrechen geschützt. Genetisch definierte UM, also Patienten mit 3 aktiven Allelen (1,5 % der Patienten), hatten eine signifikant höhere Erbrechenshäufigkeit sowohl innerhalb der ersten 4 Stunden ($p = 0,001$) als auch innerhalb des Zeitraums 5-24 Stunden ($p = 0,03$) als alle anderen Patienten. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich beim Erbrechen. Der Unterschied zwischen den UM und der gemeinsamen Gruppe aus PM/IM/EM war in der mit Tropisetron behandelten Patientengruppe stärker ausgeprägt als in der Ondansetron-Gruppe. Diese Ergebnisse waren unbeeinflusst durch die Verabreichung von Glukokortikoiden.