

5. Diskussion

Viele der derzeit verwendeten hochemetogenen Chemotherapeutika verursachen Übelkeit und Erbrechen in unterschiedlichem Schweregrad. Sie sind nach wie vor die von Krebspatienten am meisten gefürchteten Nebenwirkungen (Steward, 1990; Cooper u. Georgiu, 1992) und haben einen großen Einfluß auf die Lebensqualität der Patienten (Hesketh, 1994; Del Favero et al., 1993; de Boer-Dennert et al., 1997). Übelkeit und Erbrechen können damit in beträchtlichem Maße den individuellen Erfolg einer zytostatischen Behandlung gefährden (Graves, 1992). Neben subjektiven Mißempfindungen kann rezidivierendes Erbrechen zu ernsthaften metabolischen Störungen sowie zu Mangelernährung und zur Verstärkung der meist ohnehin bestehenden katabolen Stoffwechsellage führen.

Die effektive prophylaktische Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen ist deshalb nach wie vor eine bedeutsame klinische Aufgabe im Rahmen von Zytostatika-Behandlungen und sollte bereits beim ersten Zyklus der ersten Chemotherapie erfolgreich sein, um die Entwicklung des therapeutisch schwer zu beherrschenden konditionierten Erbrechens zu verhindern.

In den vergangenen 20 Jahren konnten große Fortschritte bei der Prävention des Zytostatika-induzierten Erbrechens erreicht werden. Während in den 70er Jahren trotz antiemetischer Behandlung ein sehr großer Teil der Patienten Übelkeit und Erbrechen erleiden musste, liegt die Häufigkeit dieser belastenden Nebenwirkungen selbst bei Patienten unter hochemetogener Chemotherapie heute nur noch bei 20-30 % (Hesketh, 1994; Morrow et al., 1995; Gregory u. Ettinger, 1998; Gralla et al., 1999; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 1998; Italian Group for Antiemetic Research 1995; Italian Group for Antiemetic Research 1998; Hesketh, 2000 ; Hesketh, 2001).

5.1 Antiemetische Wirksamkeit der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron, Ondansetron, Granisetron und Dolasetron sind hochselektive kompetitive Inhibitoren der 5-HT₃-Rezeptoren, die die Blut-Hirnschranke leicht penetrieren (Wolf, 2000) und daher gleichzeitig an peripheren und zentralen 5-HT₃-Rezeptoren wirken (Andrews et al., 1990; Tyers u. Freeman, 1991). Sie sind z. Zt. die Medikamente der ersten Wahl bei der

Bekämpfung des akuten Zytostatika-induzierten Erbrechens (Aapro, 1995; Morrow et al., 1995; Hesketh, 2000; Hesketh, 2001).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten 34,8 % der mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten behandelten Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden Übelkeit, bei 21,5 % trat Erbrechen auf. Damit waren rund 65 % aller Patienten vor Übelkeit und 78 % vor Erbrechen geschützt. Die Ergebnisse unserer Studie entsprechen in etwa den in der Literatur angegebenen Erfolgsquoten einer antiemetischen Therapie mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, die in zahlreichen klinischen Studien sowohl bei mäßig als auch bei hochemetogener Chemotherapie erreicht wurden (Übersichten bei Morrow et al., 1995; Hesketh, 2000 sowie Tab. 3 Anhang).

Ein Vergleich der beiden 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zeigte eine tendenziell bessere Wirksamkeit von Tropisetron. Von den 96 Patienten, die Tropisetron als Antiemetikum erhalten hatten, zeigten 27 % innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie Übelkeit, bei 15,6 % der Patienten trat Erbrechen auf. Von den 174 Patienten, die mit Ondansetron behandelt wurden, litten 40,8 % innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie an Übelkeit, 24,7 % an Erbrechen. Damit waren 84 % der Patienten nach Tropisetron- und 75,3 % nach Ondansetron-Behandlung komplett vor Erbrechen geschützt (keine Erbrechensepisode). 73 % der Patienten nach Tropisetron- und 59,2 % nach Ondansetron-Behandlung entwickelten keine Übelkeit.

Die bisher veröffentlichten Ergebnisse großer doppelblinder Vergleichsstudien sprechen dagegen eher dafür, dass Tropisetron und Ondansetron trotz nachgewiesener Unterschiede bezüglich Selektivität, Dosis-Wirkungs-Beziehung und Metabolisierung (Perez, 1995; Roila et al., 1997; Blower u. Aapro, 2002) eine ähnliche antiemetische Wirksamkeit aufweisen (Tonato et al., 1994; Roila et al., 1997; Gregory u. Ettinger, 1998; Blower, 2000; Hesketh, 2000).

Der Vergleich von Studien wird allerdings erschwert durch ein unterschiedliches Studiendesign, Unterschiede in Chemotherapie-Regime und Dosierungen der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sowie insbesondere durch eine unterschiedliche Bewertung, was ein 100 %iger Therapieerfolg ist (Roila et al., 1993).

Während von Roila et al. (1993) sowie Hesketh et al. (1997) das völlige Fehlen von Erbrechen und Übelkeit als kompletter Schutz und primäres Ziel der antiemetischen Behandlung angesehen wird, kann nach Gralla et al. (1991) auch eine Verminderung

der mittleren Zahl der Erbrechenepisoden pro Patient zur Erfolgsbeurteilung herangezogen werden. Da die komplette Kontrolle von Erbrechen der wünschenswerte Effekt der Behandlung mit Antiemetika und das völlige Fehlen von Erbrechen eine verlässliche Methode zur Evaluierung eines Antiemetikums ist, wurde auch in unserer Studie in Anlehnung an Roila et al. (1997); Chevallier (1993) sowie Bleiberg et al. (1992) als kompletter Schutz das völlige Ausbleiben von Übelkeit und Erbrechen gewertet.

Betrachtet man Übelkeit und Erbrechen in beiden Untersuchungszeiträumen getrennt, dann zeigt sich bei beiden Antiemetika eine Zunahme vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitraum. Die mittleren Übelkeitswerte lagen innerhalb der ersten 4 Stunden bei 10,2 % (7,1 % nach Tropisetron, 12 % nach Ondansetron), im Zeitraum 5-24 Stunden dagegen bei 15,3 % (13,6 % nach Tropisetron- und 16,4 % nach Ondansetron-Therapie). Die mittlere Zahl der Erbrechenepisoden betrug im ersten Untersuchungszeitraum 0,25 (0,15 nach Tropisetron- und 0,3 nach Ondansetron-Behandlung), im zweiten Untersuchungszeitraum 0,84 (0,66 nach Tropisetron, 0,95 nach Ondansetron). Damit scheint die Wirksamkeit beider Antiemetika nach 5-24 Stunden tendenziell schlechter zu sein.

Aus der Literatur ist bekannt, dass die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten besonders wirksam sind bei der Prävention der akuten Emesis (Hesketh u. Gandara, 1991; Morrow et al., 1995; Gregory u. Ettinger, 1998; Hesketh, 2000; Hesketh, 2001). Eine deutlich schlechtere Wirksamkeit ist dagegen für das verzögerte Erbrechen beschrieben worden. Nach Tavorath u. Hesketh (1996), Kris et al. (1998), Wickham (1999) und Bleiberg (2000) tritt verzögertes Erbrechen frühestens nach 24 Stunden, meist sogar erst Tage nach hochdosierter Cisplatin-Chemotherapie auf. Von Clark und Gralla (1993) wird jedoch die Ansicht vertreten, dass das verzögerte Erbrechen bereits früher als nach 24 Stunden beobachtet werden kann.

Aufgrund des Zeitverlaufs der Beeinflussbarkeit des Erbrechens durch unterschiedliche spezifische Rezeptorantagonisten kommen auch Hesketh et al. (2003) zu einer ähnlichen Schlussfolgerung. Sie begrenzen das akute Erbrechen auf bis zu 12 Stunden nach Cisplatin-Chemotherapie. Es gibt weiterhin Beobachtungen, dass das verzögerte Erbrechen möglicherweise in zwei zeitlich und pathogenetisch unterschiedlichen Phasen abläuft, einer unmittelbar auf die akute Phase folgenden intermediären und einer späten Phase (Smyth, 1992).

Obwohl es sich bei dem in dieser Studie untersuchten Zeitraum von 5-24 Stunden nach der bisher allgemein akzeptierten Definition um akutes Erbrechen handeln sollte, könnte die schlechtere Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron in diesem Zeitraum dafür sprechen, dass neben Serotonin in Wechselwirkung mit den 5-HT₃-Rezeptoren hier bereits zusätzliche Pathomechanismen wirksam sind, wie sie für das verzögerte Erbrechen diskutiert werden.

Untersuchungen von Wilder-Smith et al. (1993) zur Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) nach Cisplatin-Gabe über einen Zeitraum von 48 Stunden könnten diese Vermutung stützen. Die maximale Konzentration von 5-HIES im Urin wurde 6 Stunden nach Verabreichung des Zytostatikums gemessen. Die Ausgangswerte wurden innerhalb von 16 Stunden wieder erreicht. Da bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes kein erneuter Anstieg der 5-HIES-Konzentration beobachtet wurde, müssen für die anhaltende Emesis nach 16 Stunden andere Mechanismen verantwortlich sein. Man könnte daher vermuten, dass die Mechanismen des verzögerten Erbrechens nach Cisplatingabe bereits nach 16 Stunden Wirkung zeigen und lediglich das frühe Chemotherapie-induzierte Erbrechen auf einen 5-HT₃-Rezeptor vermittelten Prozeß zurückzuführen ist.

Für eine eingeschränkte Bedeutung des Serotonins in der verzögerten Phase der Chemotherapie-induzierten Emesis sprechen auch Beobachtungen von Gregory und Ettinger (1998).

Welche zusätzlichen pathogenetischen Faktoren beim verzögerten Erbrechen nach Cisplatin-Therapie wirksam sind, ist bis heute nicht endgültig geklärt. Eine Beteiligung von 5-HT₄-Rezeptor-vermittelten Prozessen wurde vermutet. Antiemetika mit partieller 5-HT₄-Rezeptor-Aktivität wie Tropisetron scheinen beim verzögerten Erbrechen etwas wirksamer zu sein als Antiemetika, die ausschließlich über einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonismus wirken (Bhandari u. Andrews, 1991; Fukui et al., 1994; Yamakuni et al., 2000).

In den letzten Jahren wird der Substanz P in Wechselwirkung mit den Neurokinin-Typ 1 (NK₁)-Rezeptoren eine entscheidende pathogenetische Bedeutung für das verzögerte Erbrechen beigemessen (Watson et al., 1995; Kris et al., 1997; Bleiberg, 2000; Hesketh, 2001; Hesketh et al., 2003).

Die Beobachtungen dieser Studie sprechen dafür, dass Übelkeit schlechter zu beherrschen ist als Erbrechen: 94 der 270 mit Ondansetron oder Tropisetron be-

handelten Patienten entwickelten Übelkeit (34,8 %), 58 Patienten zeigten Erbrechen (21,5 %). Auch dies stimmt mit der Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen in anderen Studien überein (De Mulder et al., 1990; Dogliotti et al., 1992; Hesketh, 2000) sowie Tab. 3 im Anhang. So lag in den meisten klinischen Studien mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten die Rate der kompletten Kontrolle des akuten Erbrechens deutlich höher als die Kontrolle der Übelkeit. Von 181 mit 5HT₃-Rezeptorantagonisten behandelten Patienten beobachteten de Boer-Dennert et al. (1997) bei 80 % Übelkeit, Erbrechen dagegen nur bei 57 %. In zwei vergleichenden Studien mit verschiedenen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten an Brustkrebspatientinnen unter hochemetogener Therapie konnte Erbrechen bei 60 bis 70 %, Übelkeit jedoch nur bei ca. 50 % der Patienten eliminiert werden (Perez, 1999). Während in einer Studie von Dogliotti et al. (1992) 66 % der mit Cisplatin behandelten Patienten unter Tropisetron-Therapie komplett vor Erbrechen geschützt waren, ließ sich nur bei 45 % der Patienten die Übelkeit vollständig verhindern. Über ähnliche Ergebnisse berichteten de Mulder et al. (1990), de Bruijn (1993), Brunsch et al. (1994) sowie Morrow et al. (1995).

Die schlechtere Beherrschbarkeit der Zytostatika-induzierten Übelkeit durch 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Übelkeit nur zum Teil durch die Serotonin-Wirkung an den 5-HT₃-Rezeptoren erklärt werden kann. Die Pathogenese der Übelkeit ist heute noch weitgehend ungeklärt. Übelkeit wird ebenso wie Erbrechen über das ZNS vermittelt, die Mechanismen sind jedoch wahrscheinlich unterschiedlich. Neben einer Beteiligung des parasympathischen und des sympathischen Nervensystems (Waldvogel, 1995) wird eine Mitwirkung höherer Hirnzentren angenommen (Miller, 1999).

5.2 Ursachen des inkompletten antiemetischen Schutzes nach Tropisetron- bzw. Ondansetron-Behandlung

Bei ca. 35 % der im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Patienten war durch die antiemetische Behandlung mit Tropisetron bzw. Ondansetron kein effektiver Schutz vor Übelkeit zu erreichen. Etwa 22 % aller Patienten waren nicht komplett vor Erbrechen geschützt. Im Folgenden sollen Faktoren diskutiert werden, die zu einer eingeschränkten antiemetischen Wirksamkeit von Ondansetron und Tropisetron führen können.

5.2.1 Emetogenität der Chemotherapie

Neben Faktoren wie Dosis, Zeitpunkt und Form der Applikation wird der Erfolg der antiemetischen Therapie ganz wesentlich von der Emetogenität des Chemotherapeutikums bestimmt (Hesketh et al., 1997; Kris et al., 1998; Hesketh, 2000).

Bei der Beurteilung der Emetogenität der in dieser Studie verwendeten Zytostatika bzw. Zytostatika-Kombinationen folgten wir dem von Hesketh et al. (1997) vorgeschlagenen Schema, das aus Literaturergebnissen und klinischen Daten abgeleitet wurde.

Entgegen den in der Literatur berichteten Erfahrungen konnte in der vorliegenden Studie bei Betrachtung der Gesamtheit aller Patienten kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Emetogenität der Zytostatika-Therapie und Zahl der Patienten mit Übelkeit und Erbrechen gefunden werden. So wurde Erbrechen (eine oder mehr Episoden) bei 19,1 % der Patienten nach hochemetogener Chemotherapie (Level 5), aber auch bei 18,9 % der Patienten nach niedrig emetogener Therapie (Level 2) beobachtet. Übelkeit trat bei 40,4 % der Patienten nach Behandlung mit hochemetogenen Chemotherapeutika (Level 4) und ebenso bei 37,7 % der Patienten nach niedrig emetogener Therapie (Level 2) auf. Die Stärke des Erbrechens schien allerdings besonders im Zeitraum 5-24 Stunden sowohl in der Gesamtgruppe der Patienten als auch bei differenzierter Betrachtung der Metabolisierertypen nach hochemetogener Chemotherapie etwas größer zu sein. Besonders die ultraschnellen Metabolisierer wiesen unter hochemetogener zytostatischer Therapie im Vergleich zur Gruppe aus PM, IM und EM in beiden Untersuchungszeiträumen signifikant häufiger Erbrechen und eine deutlich stärkere Übelkeit auf.

Der in dieser Studie relativ gering ausgeprägte Einfluß der Emetogenität des Chemotherapie-Regimes auf Übelkeit und Erbrechen erklärt sich vermutlich daraus, dass viele Patienten unter hochemetogener Therapie zusätzlich Glukokortikoide erhielten, wodurch der antiemetische Schutz deutlich verbessert wurde. So waren 73,6 % der Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, jedoch nur 51,8 % der Patienten ohne Glukokortikoid-Therapie komplett vor Übelkeit geschützt ($p=0,001$). Ein ähnlicher Trend konnte bei Erbrechen und der Kombination von Übelkeit und Erbrechen beobachtet werden. Die Glukokortikoidwirkung war unabhängig vom Emetogenitätsgrad der Chemotherapie.

Die Verbesserung der antiemetischen Effektivität der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten durch Glukokortikoide wird auch von anderen Autoren berichtet (u.a. Hainsworth, 1993; Brunsch et al., 1994; Hesketh, 1994; Gralla et al., 1999; Italian Group for Antiemetic Research 1995, 1998 und 2000; Antiemetic Subcommittee 1998, Fauser et al., 1999).

5.2.2 Risikofaktorenkonstellation des Patientenkollektivs

Ausmaß und Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen unter zytostatischer Therapie können auch durch eine Reihe von Risikofaktoren beeinflusst werden, die sich u. U. nachteilig auf die Effektivität der antiemetischen Therapie auswirken. Dazu gehören Tumoren mit erhöhtem Emesisrisiko (Hirntumoren oder -metastasen, gastrointestinale Tumoren), aber auch Begleiterkrankungen wie u.a. Gastroenteritiden, Ulcera, Ileus, chronische Niereninsuffizienz. Patienten mit diesen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Auch Patienten, die andere Emesis auslösende Medikamente wie z.B. Opioide zur Schmerztherapie erhielten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Von großer Bedeutung für das Auftreten von Emesis sind frühere emetische Erfahrungen. Bis zu 50 % der Patienten mit ungenügender antiemetischer Kontrolle während früherer Chemotherapiezyklen erleiden eine therapeutisch sehr schwer zu beherrschende Emesis bei nachfolgenden Zytostatikabehandlungen (Andrykowski, 1986; Andrykowski et al., 1988). Tonato et al. (1994) stellten fest, dass Patienten, die in den ersten 8 Stunden frei von Übelkeit und Erbrechen bleiben, signifikant seltener auch in den darauffolgenden Stunden und Tagen an diesen Komplikationen leiden.

Konditionierung als Ursache von Therapieversagern kann in unserer Studie

weitgehend ausgeschlossen werden, da der überwiegende Teil der Patienten den ersten Zyklus der ersten Chemotherapie erhielt.

Eine bezüglich Alter und Geschlechtsverteilung ungünstige Zusammensetzung des Patientenkollektivs könnte ebenfalls das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie negativ beeinflussen. Eine Altersabhängigkeit des Emesisrisikos unter Chemotherapie ist beschrieben (höheres Risiko bei jungen Patienten). Das Durchschnittsalter unserer Patientengruppe lag bei 53,7 Jahren, so dass jüngeres Alter als Risikofaktor weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Weibliches Geschlecht gilt ebenfalls als Risikofaktor für Zytostatika-induzierte Emesis (Tonato et al., 1991; Gralla, 1993; Waldvogel, 1995). Frauen wiesen in der vorliegenden Studie tendenziell einen geringeren antiemetischen Schutz auf als Männer. So trat Übelkeit bei 37 % der Frauen und bei 33,9 % der Männer auf. Über Erbrechen berichteten 24 % der weiblichen, jedoch nur 19,6 % der männlichen Patienten.

Die tendenziell geringere antiemetische Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron bei Frauen zeigte sich auch an der größeren mittleren Erbrechenshäufigkeit, an der etwas stärkeren durchschnittlichen Übelkeit sowie der deutlicheren Zunahme von Übelkeit und Erbrechen im zweiten Untersuchungszeitraum.

Die Ursachen für die etwas größere Empfindlichkeit der Frauen gegenüber Chemotherapie-induzierter Emesis sind nicht endgültig geklärt. Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind aus Tierversuchen bekannt. Hormone können Einfluß nehmen auf Absorption, Verteilung, Proteinbindung und Metabolisierung von Pharmaka (Fletcher et al., 1994; Kharasch et al., 1997). Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Aktivität von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen liegen unterschiedliche Literaturergebnisse vor. So ist für CYP3A4 eine höhere Aktivität bei Frauen beschrieben worden (Harris et al., 1995; Gleiter u. Gundert-Remy, 1996; Kharasch et al., 1997; Rademaker, 2001). Dies würde zu einem rascheren Umsatz von Medikamenten wie z.B. Ondansetron führen, an deren Metabolismus CYP3A4 beteiligt ist (Dixon et al., 1995). Für den Stoffwechsel von Tropisetron scheint CYP3A4 dagegen von untergeordneter Bedeutung zu sein (Dixon et al., 1995). Zur Aktivität des CYP2D6 bei Frauen existieren in der Literatur z.T. widersprüchliche Angaben. Während von Meibohm et al. (2002) über eine höhere Aktivität dieses Enzyms bei Frauen berichtet

wird, sprechen Ergebnisse von Harris et al. (1995), Gleiter u. Gundert-Remy (1996) sowie Tanaka (1999) für höhere Aktivitäten des CYP2D6 wie auch anderer Cytochrom P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2E1, CYP2C19) sowie einiger Isoformen der Glucuronyltransferase und Sulfotransferasen bei Männern. Die klinische Relevanz dieser pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Frauen und Männern wird unterschiedlich beurteilt. Bei Pharmaka mit sehr geringer therapeutischer Breite könnten diese geschlechtsabhängigen Unterschiede von Bedeutung sein.

Da die Unterschiede hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen zwischen Frauen und Männern in der vorliegenden Untersuchung jedoch nur tendenziell erkennbar waren, hat die Geschlechtsverteilung in der vorliegenden Studie als alleinige Ursache für eine inkomplette Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron vermutlich kaum Bedeutung.

5.2.3 Einfluß des CYP2D6-Polymorphismus auf die Variabilität der antiemetischen Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron

CYP2D6 hat eine große Bedeutung für die Metabolisierung von Tropisetron und Ondansetron (Kutz, 1993; Fischer et al., 1994; Dixon et al., 1995; Firkusny et al., 1995; Sanwald et al., 1996).

Da für CYP2D6 zahlreiche genetische Varianten beschrieben wurden, die mit defizienter, reduzierter, normaler oder gesteigerter Enzymaktivität assoziiert sind und zu entsprechenden Veränderungen in der Metabolisierungskapazität der über CYP2D6 umgesetzten Pharmaka führen (Kagimoto et al., 1990; Gaedigk et al., 1991; Daly et al., 1995; Marez et al., 1995; Daly et al., 1996; Marez et al., 1996; Marez et al., 1997; Sachse et al., 1997), lag die Vermutung nahe, dass die Wirksamkeit der antiemetischen Therapie mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten durch den CYP2D6-Polymorphismus beeinflusst wird.

Die verwendeten Methoden und die Auswahl der untersuchten Allele stützten sich auf die Ergebnisse von Sachse et al. (1997) zu Arten und Häufigkeiten von CYP2D6-Genvarianten in der deutschen Bevölkerung und ihrer Beziehung zur metabolischen Aktivität. Neben dem Wildtyp-Allel *1 wurden in der vorliegenden Arbeit die defizienten Allele *3; *4, *5 und *6 sowie die Genduplikation *MxN untersucht, eine Kombination, die nach Sachse et al. (1997) ausreicht, um mit >99%iger Sensitivität den langsamen sowie ultraschnellen Metabolisierertyp vorherzusagen. Die Anzahl der in dieser Studie ermittelten defizienten Allele entsprach in etwa den von Sachse

et al. (1997) publizierten Ergebnissen (Tab. 27).

Tab. 27: Frequenzen der Defektallele sowie der Genduplikationen im Vergleich mit den Ergebnissen von Sachse et al. (1997)

Allel	eigene Studie (n = 270)	Ergebnisse Sachse et al. (1997) (n = 589)
*3	1,7 %	2,0 %
*4	19,4 %	20,7 %
*5	3,2 %	2,0 %
*6	0,7 %	0,9 %
*MxN	1,5 %	1,9 %

In Übereinstimmung mit Agundez et al. (1995), Bernal et al. (1997), Sachse et al. (1997) sowie mit Griese et al. (1998) und Legrand-Andreoletti et al. (1998) war das Allel *4 das am häufigsten nachgewiesene Defektallel. Wie aus Tabelle 28 zu erkennen ist, gibt es jedoch ausgesprochene interethnische Differenzen in der Häufigkeit dieses Allels. So ist sein Anteil in der türkischen Bevölkerung sowie in der Bevölkerung Saudi-Arabiens und Äthiopiens erheblich geringer (Aynacioglu et al., 1999).

Tab. 28: Häufigkeit der langsamen Metabolisierer, der häufigsten inaktiven Allele *4 und *5 sowie der für den ultraschnellen Metabolisierertyp UM verantwortlichen Genduplikation in Populationen unterschiedlicher ethnischer Herkunft (modifiziert nach Sachse et al., 1997)

Ethnische Herkunft	Anteil PM (%)	Allelhäufigkeiten (%)			Literatur
		*4	*5	MxN	
Koreaner	0,0	n.d.	n.d.	0,3	Roh et al., 1996
Chinesen	0,0	n.d.	5,7	1,3	Johansson et al., 1994
Schweden	8,0	n.d.	n.d.	1,0	Dahl et al., 1995
Deutsche (Berlin)	7,0	21	2,0	2,0	Sachse et al., 1997
Deutsche (Stuttgart)	7,7	20	4,1	1,5	Griese et al., 1998
Franzosen	8,4	22	3,6	1,9	Legrand et al., 1998
Süd-Spanier	5,4	20	3,9	3,5	Agundez et al., 1995
Nord-Spanier	5,4	20	3,4	5,1	Bernal et al., 1997
Türken	1,5	11	1,5	5,8	Aynocioglu et al., 1997
Saudi-Arabier	2,0	3,5	1,0	10	Mc Lellan et al., 1997
Äthiopier	1,8	1,2	3,3	16	Aklillu et al., 1996
Eigene Ergebnisse	7,8	19,4	3,2	1,5	Papies, 2006

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Frequenz des Defektallels *5 in der deutschen Bevölkerung stimmt mit den Ergebnissen von Sachse et al. (1997) und Griese et al. (1998) überein (vgl. Tab. 28).

Für den PM-Phänotyp wird in der europäischen Bevölkerung über eine durchschnittliche Häufigkeit von 5-10 % berichtet (Kagimoto et al., 1990; Gaedigk et al., 1991; Dahl et al., 1995; Griese et al., 1998; Sachse et al., 1997). Damit entsprechen die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse mit einer Häufigkeit des PM-Genotyps von 7,8 % den Literaturangaben.

Die Frequenz der Genduplikation, für die in dieser Arbeit ein besonderer Effekt auf die antiemetische Wirksamkeit festgestellt werden konnte, liegt mit 1,5 % etwas niedriger als von Sachse et al. (1997) angegeben. Im Allgemeinen wird von einer Frequenz der Genduplikationen in der Europäischen Bevölkerung von 2-3 % ausgegangen (Johansson et al., 1993; Steijns u. van der Weide, 1998). In einer Populationsstudie in Schweden wurden bei 1-2 % der Probanden Genduplikationen

nachgewiesen (Dahl et al., 1995).

Wie aus Tab. 28 ersichtlich ist, gibt es jedoch auch bezüglich der Genduplikationen erhebliche interethnische Unterschiede. Eine größere Häufigkeit wurde z. B. in Ländern des Mittelmeerraumes wie Spanien, Türkei (Agundez et al., 1995), vor allem aber mit 10 % bzw. 16 % für die Bevölkerung von Saudi-Arabien und Äthiopien beschrieben (Mc Lellan et al., 1997; Bathum et al., 1998). In einer anderen Studie wurde in der Bevölkerung Äthiopiens sogar über einen Anteil der ultraschnellen Metabolisierern auf der Basis von Genduplikationen von 29 % berichtet (Aklillu et al., 1996).

Die CYP2D6-Genduplikation wurde in der Literatur als sehr heterogen beschrieben. Unter Kaukasiern überwog eine Duplikation des aktiven Allels *2 (Johansson et al., 1994). Nach Ergebnissen von Steijns und van der Weide (1998) waren 60 % der UM homozygot für das funktionelle Allel CYP2D6 *2. Diese Präferenz des Allels *2 für eine Duplikation oder Amplifikation ist auch von anderen Autoren gefunden worden (Sachse et al., 1997; Dahl et al., 1995). In selteneren Fällen wurde eine Duplikation des Wildtyp-Allels *1 beobachtet (Dahl et al., 1995; Steijns u. van der Weide, 1998). Die Heterogenität der CYP2D6-Genduplikation zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Bei den insgesamt 6 nachgewiesenen Genduplikationen handelte es sich in 4 Fällen um Duplikationen aktiver Allele (2mal Allel *2 und 2mal Allel *1). In den beiden anderen Fällen war die Duplikation des Allels *2 (die damit auch in dieser Studie überwog) mit einem Defektallel kombiniert (1mal *4 und 1mal *5). Die Duplikation von Defektallelen z.B. *4 x 2 wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden. Sie soll Literaturangaben zufolge im europäischen Raum selten vorkommen.

Die Art der Genduplikation hat Auswirkungen auf die Vorhersage der metabolischen Kapazität. Während die Unterschiede in der Metabolisierungsgeschwindigkeit zwischen den duplizierten Allelen *1 und *2 vermutlich gering sind und beide Duplikationen somit prädiktiv für den UM-Metabolisierertyp gelten können, bedeutet die Kombination der Duplikation eines der aktiven Allele mit einem der Defektallele (wie in vorliegender Studie) phänotypisch den EM-Metabolisierertyp. Patienten mit einer Duplikation eines Defektallels müssen phänotypisch sogar als PM klassifiziert werden (Sachse et al., 1997).

5.2.4 Einfluß des CYP2D6-Genotyps auf die antiemetische Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutlich, dass die antiemetische Behandlung von Patienten unter Zytostatika-Therapie beträchtlich verbessert werden kann durch die Identifizierung von Non-, Low- und High-Respondern auf pharmakogenetischer Basis.

Sowohl in der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer als auch in beiden Medikamentengruppen getrennt konnte gezeigt werden, dass die ultraschnellen Metabolisierer für CYP2D6 den höchsten Grad von Erbrechen und Übelkeit aufwiesen. Im Gegensatz hierzu waren die langsamen Metabolisierer sehr gut vor Übelkeit und Erbrechen geschützt. Die Unterschiede zwischen PM und UM hinsichtlich Wirkung auf Übelkeit und Erbrechen waren sowohl bei Tropisetron- als auch bei Ondansetron-Therapie nachweisbar. In der Ondansetron-Gruppe waren sie jedoch geringer ausgeprägt. Unabhängig von der eingesetzten antiemetischen Substanz war bei den PM im Gegensatz zu den ultraschnellen Metabolisierern kein Anstieg von Übelkeit und Erbrechen vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitraum zu verzeichnen.

Ähnlich gut wie die PM waren auch die IM und EM vor Zytostatika-induzierter Emesis geschützt. Hier konnten trotz unterschiedlicher Zahl aktiver Allele keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit von Tropisetron und Ondansetron festgestellt werden.

Die langsamen Metabolisierer waren nach Behandlung mit Tropisetron besser vor Übelkeit und Erbrechen geschützt als nach Verabreichung von Ondansetron. Bei den UM war dagegen mit Ondansetron ein wirksamerer antiemetischer Schutz zu erreichen als mit Tropisetron. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluß des CYP2D6 auf die Metabolisierung von Ondansetron geringer ist als auf die von Tropisetron, was durch Literaturdaten belegt ist (Fischer et al., 1994; Dixon et al., 1995).

Bei der Therapie mit Ondansetron hat das Fehlen eines funktionellen CYP2D6-Enzyms bei den PM nur geringen Einfluß auf die effektiven Wirkspiegel, da über die anderen am Stoffwechsel des Ondansetrons beteiligten Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) die Metabolisierung des Medikamentes ungehemmt erfolgen kann. PM haben deshalb unter Ondansetron niedrigere effektive Wirkspiegel als unter Tropisetron und damit eine geringere antiemetische

Wirksamkeit. Bei den UM wirkt sich dagegen in der Ondansetron-Gruppe die raschere Metabolisierung nicht so stark aus, weil über die anderen Cytochrom P450-Isoenzyme ein normaler Umsatz erfolgt.

Außerdem kann eine Komedikation Einfluß auf die Genotyp-Phänotyp-Korrelation haben. Medikamente, die konkurrierend mit Tropisetron oder Ondansetron über CYP2D6 metabolisiert werden, können durch kompetitive Hemmung einen extensiven Metabolisierer phänotypisch zu einem langsamen Metabolisierer machen (Guzey et al., 2002). Ähnliches gilt für die Applikation von Hemmstoffen für CYP2D6 (Brosen et al., 1987). Durch Hemmung des CYP2D6 gelang es, bei ultraschnellen Metabolisierern therapeutisch wirksame Plasmaspiegel eines über CYP2D6 verstoffwechselten Medikaments zu erreichen (Laine et al., 2001). Patienten, die aufgrund schwerwiegender Begleiterkrankungen solche Medikamente erhielten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Durch Enzyminduktion kann die Menge an aktivem Enzymprotein erhöht werden. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass CYP2D6 nicht in klinisch relevantem Ausmaß induzierbar ist (Eichelbaum et al., 1986; Ingelman-Sundberg et al., 1999). Für die Metabolisierung von Ondansetron, die neben CYP2D6 vor allem auch über CYP3A4 erfolgt (Fischer et al., 1994), könnte eine Enzyminduktion z.B. durch Rifampicin (Villikka et al., 1999) von Bedeutung sein. Patienten, die als Begleitmedikation einen CYP3A4-Induktor erhielten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Für die Gruppe der PM gilt, dass sie aufgrund der zum Funktionsverlust führenden genetischen Veränderung auch durch Induktion niemals zu phänotypischen EM konvertiert werden können.

Die enge Beziehung zwischen Genotyp PM und UM und der klinischen Wirksamkeit von Ondansetron und Tropisetron konnte durch die hier vorliegenden Ergebnisse eindeutig belegt werden. Sie muß im Zusammenhang mit den vom Genotyp abhängigen Metabolisierungsraten gesehen werden, die sich in Unterschieden in der Plasmakonzentration beider Pharmaka manifestieren.

Die Beziehung zwischen CYP2D6-Genotyp und der Plasmakonzentration als phänotypisches Merkmal wurde in einer gesonderten Untersuchung (Kaiser et al., 2002) an 42 mit Tropisetron behandelten Patienten überprüft. Die Tropisetron-Konzentrationen wurden 3 Stunden und 6 Stunden nach Applikation bestimmt. Wie

zu erwarten, wurden größere Unterschiede in Abhängigkeit von der Zahl aktiver Allele zum Zeitpunkt 6 Stunden beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Plasmakonzentration des Tropisetron hauptsächlich von der individuellen Metabolisierungsgeschwindigkeit abhängig sein, während die 3 Stunden–Werte noch stark von Absorption und Verteilungsvolumen beeinflusst werden (Kaiser et al., 2002). Die mittlere Tropisetron-Konzentration der PM lag deutlich höher als die der anderen Phänotypen, zu den EM war der Unterschied signifikant. Die Plasmakonzentration bei den UM war deutlich niedriger als in der PM-Gruppe. Sie unterschied sich jedoch weder nach 3 Stunden noch nach 6 Stunden von den bei EM und IM gemessenen Werten (Kaiser et al., 2002). Somit ergab sich keine eindeutige Beziehung zwischen der Anzahl der aktiven Allele, der Tropisetron-Plasmakonzentration und der antiemetischen Wirksamkeit. Das Fehlen aktiver Allele beim PM-Genotyp war verbunden mit hohen Plasmakonzentrationen, zugleich waren diese Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten komplett vor Erbrechen und nahezu komplett vor Übelkeit geschützt. Trotz signifikant niedrigerer Tropisetronkonzentrationen bei den EM waren die Unterschiede in der antiemetischen Wirkung des Medikaments im Vergleich zu den PM nur gering. Möglicherweise ist die bei den EM beobachtete Plasmakonzentration ausreichend für eine effektive Antiemese, sodass durch die bei den PM nachgewiesenen höheren Wirkspiegel keine weitere Wirksamkeitssteigerung erreicht wird. Der UM zeigte ein extremes Ausmaß an Übelkeit und Erbrechen. Die Tropisetronkonzentration unterschied sich jedoch nicht von den bei EM und IM gemessenen Werten. Möglicherweise erreichen die ultraschnellen Metabolisierer niedrige nichttherapeutische Plasmaspiegel schneller als alle anderen Patienten (Kaiser et al., 2002). Angemerkt werden muß hierbei allerdings, dass die äußerst geringe Zahl der UM in dieser Studie die Aussagefähigkeit der Ergebnisse einschränkt.

Die Literaturdaten zur Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp und damit zur Möglichkeit der Vorhersage der metabolischen Kapazität eines Patienten durch Genotypisierung sind widersprüchlich. So wurden z.B. von Sachse et al. (1997 sowie 1998) umfangreiche Untersuchungen mit CYP2D6-abhängigen Pharmaka wie den beiden Modellsubstanzen Dextromethorphan und Debrisoquin, sowie mit verschiedenen Antipsychotika wie Haloperidol, Perazin, Desmethylperazin und Clozapin durchgeführt. Die Ergebnisse waren je nach untersuchtem Pharmakon unterschiedlich. Während der PM-Phänotyp in zahlreichen Studien durch die Genotypisierung

mit großer Sicherheit vorhergesagt werden konnte (Evans u. Relling, 1991; Sachse et al., 1997; Griese et al., 1998; Mc Elroy et al., 2000; Brockmöller et al., 2002), waren Unterschiede der metabolischen Kapazität zwischen Trägern von 1, 2 und 3 aktiven Allelen nur bei Pharmaka mit niedrigen Metabolisierungsraten nachweisbar (Dahl et al., 1992; Sachse et al., 1997; Sachse et al., 1998).

Die Beziehung zwischen CYP2D6-Genotyp und Phänotyp scheint somit in hohem Maße abhängig zu sein von der Art des untersuchten phänotypischen Merkmals.

Dies zeigte sich in der vorliegenden Studie besonders bei den ultraschnellen Metabolisierern. Die Genduplikation war in allen Fällen mit einem hohen Ausmaß an Zytostatika-induzierter Emesis verbunden. Damit würde die Ermittlung dieser CYP2D6-Genkonstellation die Vorhersage einer schlechteren antiemetischen Wirksamkeit besonders für Tropisetron ermöglichen. Eine enge Beziehung zwischen Genduplikation und Tropisetron-Plasmakonzentration konnte jedoch von Kaiser et al. (2002) nicht gefunden werden.

Die Klärung der Diskrepanz zwischen Klinik und Pharmakokinetik ist auf der Grundlage der in dieser und in der Studie von Kaiser et al. (2002) ermittelten Daten nicht möglich. Zum einen wurden nur vier bzw. ein (Kaiser et al., 2002) ultraschneller Metabolisierer gefunden. Zum anderen wurden nach Gabe von Tropisetron nur zwei Plasmaspiegel gemessen, nämlich nach 3 und 6 Stunden. Die Berechnung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, von C_{max} und $t_{1/2}$ als aussagefähige pharmakokinetische Kenngrößen ist hiermit nicht möglich. Eine andere Möglichkeit zur Charakterisierung der Pharmakokinetik wäre die Ermittlung der Metabolisierungsquotienten für Tropisetron.

Die Vorhersage des UM-Phänotyps durch CYP2D6-Genotypisierung und damit die Erkennung der Unwirksamkeit einer antiemetischen Therapie mit Tropisetron bzw. Ondansetron wäre von großer Bedeutung im Hinblick auf die Lebensqualität und Compliance von Patienten unter Chemotherapie und ist auch für andere Einsatzgebiete der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten von Wichtigkeit.

Die Effektivität der Genotypisierung wird in diesem Fall definiert durch die Zahl der Patienten, die genotypisiert werden müssen, um einen Patienten vom UM-Genotyp herauszufinden. Bei einer Häufigkeit der ultraschnellen Metabolisierer von 1,5 % bis 2 % müssten 50 bis 70 Patienten genotypisiert werden, um einen ultraschnell metabolisierenden Patienten zu diagnostizieren und damit einen Fall von schwerer

Zytostatika-induzierter Emesis zu verhindern. In Abhängigkeit von der Häufigkeit der ultraschnellen Metabolisierer (siehe Tab. 28) kann die Effektivität der CYP2D6-Genotypisierung in anderen ethnischen Gruppen deutlich höher sein.

Wenn die ultraschnellen Metabolisierer vor Beginn der antiemetischen Therapie identifiziert würden, könnte die antiemetische Behandlung an die individuellen Bedürfnisse der Patienten adaptiert und damit eine schwere Chemotherapie-induzierte Emesis verhindert werden. Dies könnte z. B. geschehen durch eine Erhöhung der Dosis oder durch Verabreichung von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder anderen Antiemetika, die nicht oder nicht vorzugsweise über CYP2D6 metabolisiert werden. So könnten UM für CYP2D6 z. B. Granisetron als Antiemetikum erhalten, das nahezu ausschließlich über die CYP3A-Subfamilie metabolisiert wird (Bloomer et al., 1994; Blower u. Aapro, 2002).

Eine weitere Möglichkeit wäre die Koapplikation von Medikamenten, die entweder Inhibitoren oder selbst Substrate des CYP2D6 sind (Laine et al., 2001).

Die vorliegende Untersuchung stellt eine Art Pilotstudie dar. Die Ergebnisse sollten durch Untersuchung einer größeren Zahl von Patienten mit einheitlichen Chemotherapie-Schemata und Verabreichung nur eines Antiemetikums bestätigt werden. Da die Wirkung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten über eine spezifische Bindung an 5-HT₃-Rezeptorkomplexe vermittelt wird, sollten auch quantitative und qualitative Rezeptorveränderungen auf der Basis von Rezeptorgendefekten charakterisiert und bezüglich ihrer Bedeutung für die antiemetische Effektivität untersucht werden. Eine erste Studie konnte bereits 13 Polymorphismen im 5-HT₃-Rezeptorgen nachweisen und teilweise einen Bezug zur antiemetischen Wirksamkeit von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten bei Chemotherapie-induzierter Emesis herstellen (Tremblay et al., 2003).

Gegenwärtig verhindert der relativ große methodische Aufwand der Genotypisierung ihren Einsatz als Routineverfahren. Künftig kann jedoch durch die Nutzung von Genchips eine Typisierung vieler Gene u.a. CYP2D6 und anderer Cytochrom P450-Isoenzyme sowie Rezeptorgen-Polymorphismen vorgenommen werden. Hierdurch wird es mit deutlich geringerem Aufwand möglich sein, eine an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten angepasste, hochwirksame antiemetische Therapie zu erreichen und damit entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten unter Chemotherapie beizutragen.