

4. Ergebnisse

4.1. Die *MDR1/CYP2C18*- Polymorphismen bei Gesunden und Kindern mit ALL-Ersterkrankung

Wie bereits erwähnt, wurden zusätzlich zu den ALL-Rezidivpatienten der Fall-Kontroll-Studie auch Gesunde und Kinder mit ALL-Ersterkrankung untersucht, um die Prävalenz der zwei Polymorphismen in der jeweiligen Population und deren Assoziation mit dem Auftreten einer ALL-Erkrankung zu bestimmen.

4.1.1. Der *MDR1* -Polymorphismus bei Gesunden und Kindern mit ALL-Ersterkrankung

Der *MDR1* C3435T Polymorphismus wurde bei 78 gesunden freiwilligen Erwachsenen zwischen 18 und 63 Jahren analysiert, davon waren 23 Personen homozygot T (29,5%), 37 heterozygot (47,4%) sowie 18 Individuen homozygot C (23,1%).

Es wurden 98 Kinder mit ALL-Ersterkrankung hinsichtlich ihres *MDR1* C3435T Genotyps untersucht. Davon waren 25 Kinder homozygot T (25,5%), 52 heterozygot (53,1%) und 21 homozygot C (21,4%). Im Folgenden eine Gegenüberstellung der Ergebnisse bei Gesunden und ALL-Ersterkrankungen (Abbildung 6):

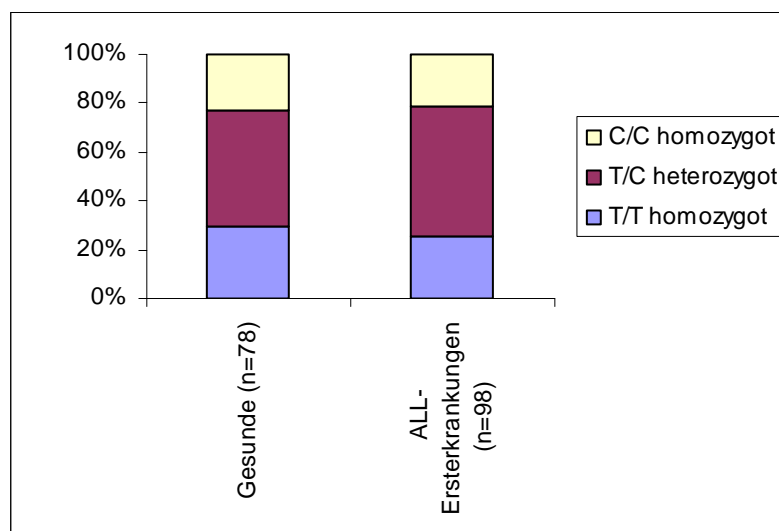


Abbildung 6: Prävalenz des *MDR1* C3435T-Polymorphismus bei Gesunden und Patienten mit ALL-Ersterkrankung

Tabelle 13: Häufigkeit des *MDR1* C3435T-Polymorphismus bei Gesunden und Patienten mit ALL-Ersterkrankung.

	Genotyp C/C	Genotyp T/C	Genotyp T/T	Gesamt
Gesunde				
Absolutzahl	18	37	23	78
(in Prozent)	(23.1%)	(47.4%)	(29.5%)	(100%)
ALL-Ersterkrankungen				
Absolutzahl	21	52	25	98
(in Prozent)	(21.4%)	(53.1%)	(25.5%)	(100%)

4.1.2. Der *CYP2C18* -Polymorphismus bei Gesunden und Kindern mit ALL-Ersterkrankung

Bezüglich des *CYP2C18* T1154C Polymorphismus war die Reh-Zelllinie homozygot Wildtyp und die Raji-Zelllinie heterozygot. Eine Homozygotie der mutanten Form war unter den etablierten Zelllinien nicht zu verzeichnen, dieser Genotyp trat nur bei zwei Kindern mit ALL-Rezidiv auf (s. Abschnitt 4.2.). Der T1154C Polymorphismus im *CYP2C18* Gen wurde ebenfalls bei Gesunden sowie bei Kindern mit ALL-Ersterkrankung bestimmt. Von 80 gesunden freiwilligen Probanden zwischen 18 und 63 Jahren waren 64 Individuen (80%) homozygot Wildtyp, d.h. homozygot C; 16 Personen (20%) waren heterozygot. In dieser Gruppe konnte kein Proband mit homozygotem T-Phänotyp identifiziert werden.

In der Gruppe der Kinder mit ALL-Ersterkrankung, die kein Rezidiv entwickelten, wurden 102 Patienten untersucht. Von diesen waren 75 Kinder (73.5%) homozygot Wildtyp und 27 heterozygot (26.5%). Auch in dieser Population konnte kein Individuum mit homozygot variantem *CYP2C18* T1154C Genotyp gefunden werden.

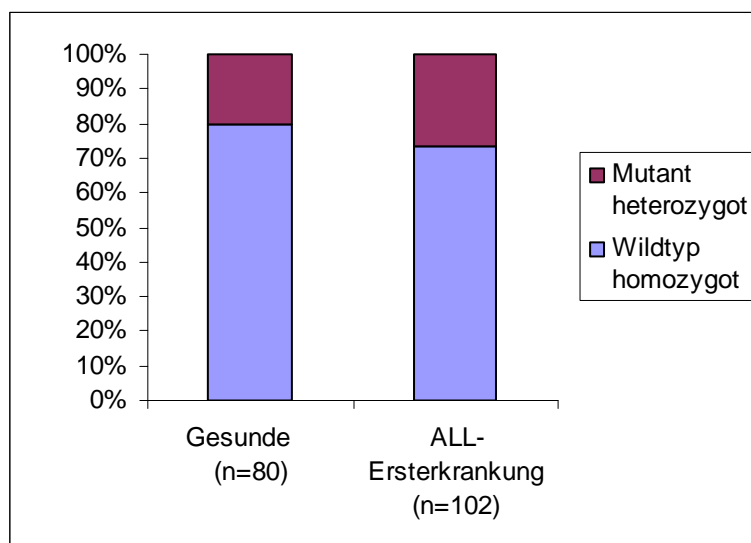


Abbildung 7: Häufigkeit des *CYP2C18* T1154C Polymorphismus bei Gesunden und Patienten mit ALL-Ersterkrankung

Tabelle 14: Prävalenz des *CYP2C18* T1154C Polymorphismus bei Gesunden und Patienten mit ALL-Ersterkrankung

	Genotyp CC	Genotyp CT	Genotyp TT	Gesamt
Gesunde				
Absolutzahl	64	16	0	80
(in Prozent)	(80%)	(20%)	(0%)	(100%)
ALL-Ersterkrankungen				
Absolutzahl	75	27	0	102
(in Prozent)	(73.5%)	(26.5%)	(0%)	(100%)

4.2. Die *MDR1/CYP2C18* -Polymorphismen bei Patienten der Fall-Kontroll-Studien

Im Rahmen der Fall-Kontroll Studie wurden 112 Kinder mit ALL-Erstrezidiv hinsichtlich des *MDR1* Polymorphismus und 108 hinsichtlich des *CYP2C18* Polymorphismus untersucht. Bei manchen Patienten der Fall-Kontroll-Studie war nicht genügend DNA verfügbar, um die nötigen Experimente zur Bestimmung der *MDR*- bzw. *CYP2C18*-Genotypen durchzuführen oder die vorhandene, teilweise über Jahre tiefgefroren aufbewahrte DNA wies nicht die erwünschte Qualität auf, um zu eindeutigen Ergebnissen zu führen, so dass die Untersuchung der Fall-Kontroll-Patienten nicht komplett durchgeführt werden konnte. Daher ergeben sich die unterschiedlichen Patientenzahlen. Die fehlenden Daten sind entsprechend gekennzeichnet.

4.2.1. Der *MDR1* -Polymorphismus bei Patienten der Fall-Kontroll-Studien

Die Analyse der *MDR1*-Genotypen führte zu folgenden Ergebnissen: von den 112 untersuchten Kindern waren 42 (37.8%) homozygot T/T; 48 (43.4%) waren heterozygot C/T und 22 (18.9%) waren homozygot C/C. Bei entsprechender Betrachtung der Ergebnisse nach Fall/Kontroll-Gruppen getrennt:

Tabelle 15: *MDR1* Genotypen nach Folgeereignis - Fall/Kontroll Gruppe I

	<i>Patientengruppe</i>		<i>Kontrollen I</i>		p
	Fälle I Rezidive	%	CCR	%	
Gesamt	33*	100	38**	100	
<i>MDR1</i>					0,92
C/C homozygot	7	21	7	18	
C/T heterozygot	16	49	18	47	
T/T homozygot	10	30	13	34	

*16 fehlende Werte

**11 fehlende Werte

Tabelle 16: *MDR1* Genotypen nach Folgeereignis - Fall/Kontroll Gruppe I, Einschluss ausschließlich vollständiger Fall-Kontroll-Paare

	Patientengruppe		Kontrollen I		p
	Fälle I Rezidive	%	CCR	%	
Gesamt	26	100	26	100	
<i>MDR1</i>					0,76
C/C homozygot	6	23,1	4	15,4	
C/T heterozygot	12	46,2	14	53,8	
T/T homozygot	8	30,8	8	30,8	

Tabelle 17: *MDR1* Genotypen nach Therapieansprechen - Fall/Kontroll Gruppe II

	Patientengruppe		Kontrollen II		p
	Fälle II Non-Resp.	%	Responder	%	
Gesamt	21*	100	16**	100	
<i>MDR1</i>					0,42
C/C homozygot	3	14	5	31	
C/T heterozygot	8	38	4	25	
T/T homozygot	10	48	7	44	

*3 fehlende Werte

**8 fehlende Werte

Tabelle 18: *MDR1* Genotypen nach Therapieansprechen - Fall/Kontroll Gruppe II, Einschluss ausschließlich vollständiger Fall-Kontroll-Paare

	Patientengruppe		Kontrollen II		p
	Fälle II Non-Resp.	%	Responder	%	
Gesamt	14	100	14	100	
<i>MDR1</i>					0,15
C/C homozygot	1	7,1	5	35,7	
C/T heterozygot	6	42,9	3	21,4	
T/T homozygot	7	50,0	6	42,9	

Der gleiche Sachverhalt zur besseren Übersicht in Diagrammform nach Fall-Kontroll-Gruppen getrennt:

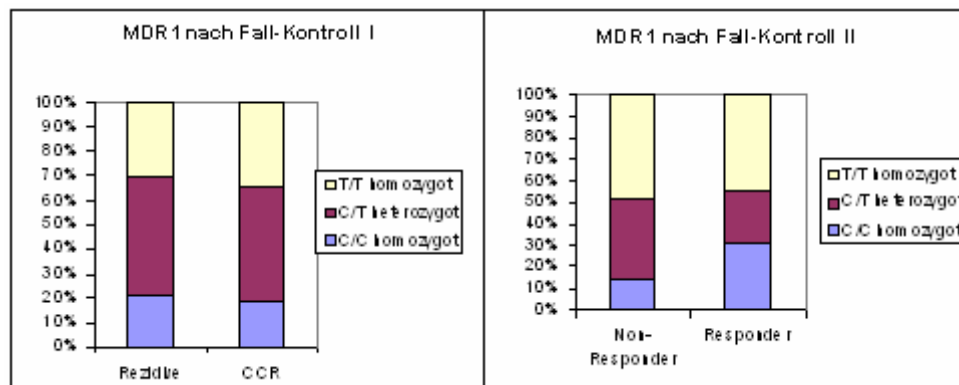


Abbildung 8: Häufigkeit der *MDR1*-Genotypen bei Patienten der Fall-Kontroll Studien

4.2.2. Der *CYP2C18*-Polymorphismus bei Patienten der Fall-Kontroll-Studien

Bezüglich des *CYP2C18*-Polymorphismus waren 76 der 108 untersuchten Kinder homozygot Wildtyp (70.4%), 30 waren heterozygot (27.8%); und 2 Kinder (1.9%), waren homozygote Träger des mutanten Allels. Diese Ergebnisse sind besonders interessant, da in der Literatur solche Fälle noch nicht beschrieben wurden. In den Tabellen 19 und 20 ist die Verteilung der *CYP2C18*-Genotypen in Abhängigkeit von den Fall/Kontroll Gruppen angegeben:

Tabelle 19: *CYP2C18* Genotypen nach Folgeereignis - Fall/Kontroll Gruppe I

	<i>Patientengruppen</i>		Kontrollen I		p
	Fälle I Rezidive	%	CCR	%	
Gesamt	32*	100	37**	100	
<i>CYP2C18</i>					0,34
Wildtyp homozygot C/C	18	56	27	73	
Heterozygot C/T	13	41	9	24	
Mutiert homozygot T/T	1	3	1	3	

* 17 fehlende Werte

** 12 fehlende Werte

Tabelle 20: *CYP2C18* Genotypen nach Folgeereignis - Fall/Kontroll Gruppe I, Einschluss ausschließlich vollständiger Fall-Kontroll-Paare

	<i>Patientengruppen</i>		Kontrollen I		p
	Fälle I Rezidive	%	CCR	%	
Gesamt	25	100	25	100	
<i>CYP2C18</i>					0,95
Wildtyp homozygot C/C	16	64	17	68	
Heterozygot C/T	8	32	7	28	
Mutiert homozygot T/T	1	4	1	4	

Tabelle 21: *CYP2C18* Genotypen nach Therapieansprechen - Fall/Kontroll Gruppe II

	<i>Patientengruppe</i>		Kontrollen II		p
	Fälle II Non-Resp.	%	Responder	%	
Gesamt	20*	100	15**	100	
<i>CYP2C18</i>					0,68
Wildtyp homozygot C/C	16	80	13	87	
Heterozygot C/T	4	20	2	13	

* 4 fehlende Werte

**9 fehlende Werte

Tabelle 22: *CYP2C18* Genotypen nach Therapieansprechen - Fall/Kontroll Gruppe II, Einschluss ausschließlich vollständiger Fall-Kontroll-Paare

	<i>Patientengruppe</i>				p
	Fälle II		Kontrollen II		
	Non-Resp.	%	Responder	%	
Gesamt	12	100	12	100	
<i>CYP2C18</i>					0,62
Wildtyp homozygot C/C	9	75	10	83,3	
Heterozygot C/T	3	25	2	16,7	

Folgende Diagramme stellen den oben dargestellten Sachverhalt nach Fall-Kontroll-Gruppen getrennt in graphischer Form dar:

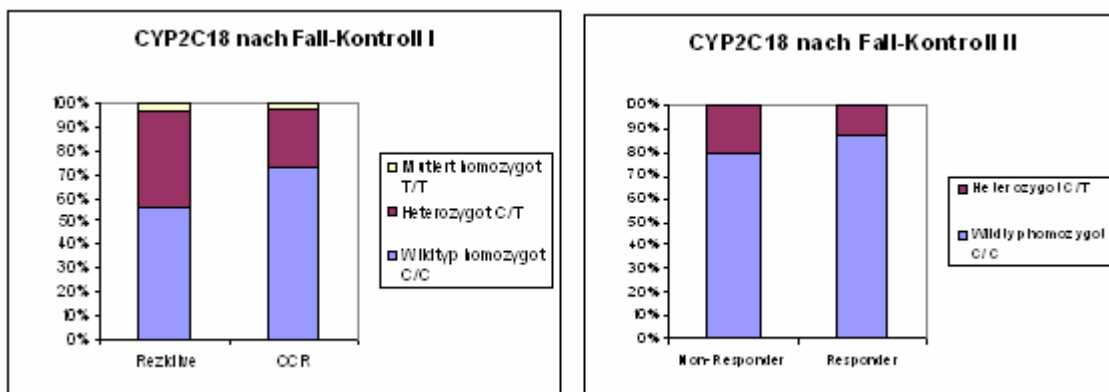


Abbildung 9: Prävalenz der *CYP2C18* Genotypen bei Patienten der Fall-Kontroll Studien

4.3. Assoziation der *MDR1/CYPC18*-Polymorphismen mit klinischen Merkmalen

4.3.1. Das ereignisfreie Überleben

In den Abbildungen 10 und 11 ist die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (pEFS) in Abhängigkeit von den Enzym polymorphismen von *MDR1* bzw. *CYP2C18* dargestellt. Auf der y-Achse ist dabei der Prozentsatz der Kinder mit dem jeweiligen Genotyp dargestellt, der nach dem auf der x-Achse angegebenen Zeitraum (in Jahren) nach Rezidiv ereignisfrei überlebt hatten.

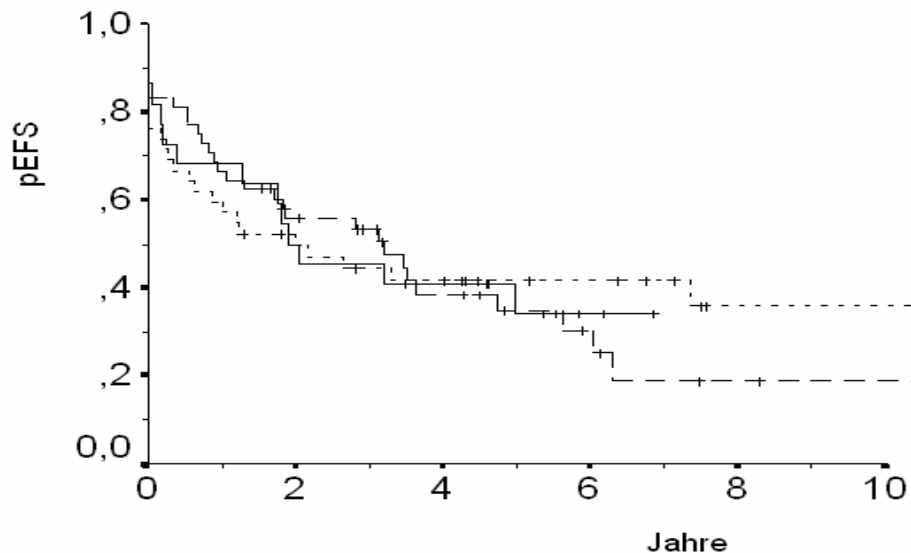


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens von Kindern mit Erstrezidiv einer ALL (ALL-REZ BFM) nach *MDR1*-Genotyp

- C/C homozygot: n = 22; cens.= 8; pEFS = 0.34 ± 0.11
 - - - T/C heterozygot: n = 48; cens.= 17; pEFS = 0.19 ± 0.08
 - · · T/T heterozygot: n = 42; cens.= 17; pEFS = 0.36 ± 0.09
- p = 0.95

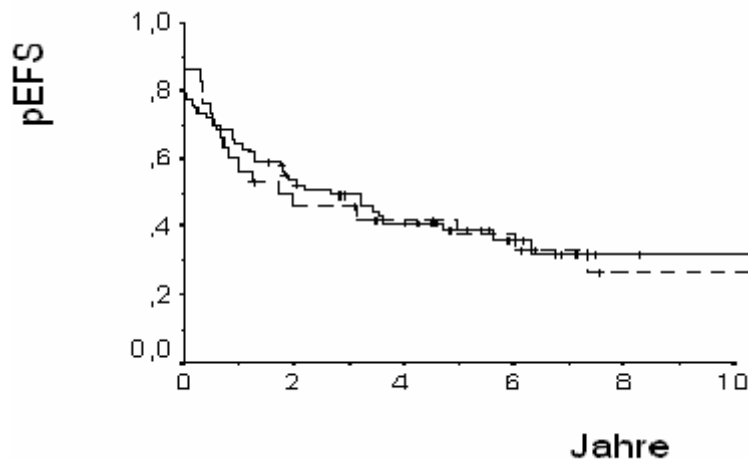


Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens von Kindern mit Erstrezidiv einer ALL (ALL-REZ BFM) nach *CYP2C18*-Genotyp

- Wildtyp homozygot: n = 76; cens. = 30; pEFS = 0.32 ± 0.07
 - - - Mutiert heterozygot: n = 30; cens. = 10; pEFS = 0.26 ± 0.09
- p = 0.80

4.3.2. Therapietoxizität und Therapiedichte

In den Protokollen der ALL-REZ BFM Studien hängt der Zeitpunkt des Beginns des nächsten Therapieblocks vor allem von der Granulozytenzahl im peripheren Blut der Kinder ab - wenn die Granulozytenzahl einen Wert von 0.5 G/l erreicht oder überschritten hat, ist eine Fortsetzung der Therapie möglich. Dies gilt vor allem für die R-Blöcke. Als weiteres Entscheidungskriterium wird der Knochenmarkbefund an Tag 14 nach Block F1

hinzugezogen. Findet sich dort eine anhaltende leukämische Metaplasie, so wird die Therapie ohne Verzögerung fortgesetzt, da mit einer Regeneration nicht gerechnet werden kann. Beide F-Blöcke werden ohne Rücksicht auf die Blutbildparameter appliziert. Thrombozyten müssen falls erforderlich vor Beginn des nächsten Blocks substituiert werden, eine Thrombozytopenie stellt keinen Grund für eine Therapieverzögerung dar. Unterschiedliche Intervalle zwischen den Chemotherapieblöcken, abhängig von den *MDR1* und *CYP2C18* Genotypen, sind also indirekte Hinweise für den Einfluss der Polymorphismen auf die Therapietoxizität bezüglich der granulopoetischen Regeneration, von Infektionen sowie des Allgemeinbefindens der Patienten. Je länger der Zeitraum zwischen den einzelnen Blöcken, d.h. je länger die Patienten für die hämatopoetische Regeneration benötigen, desto höher die Therapietoxizität.

Die Untersuchung des Einflusses der *MDR1* bzw. *CYP2C18* Polymorphismen auf die initialen Chemotherapieblockintervalle bei Kindern mit ALL-Rezidiv ist in den Abbildungen 12 und 13 zusammenfassend wiedergegeben.

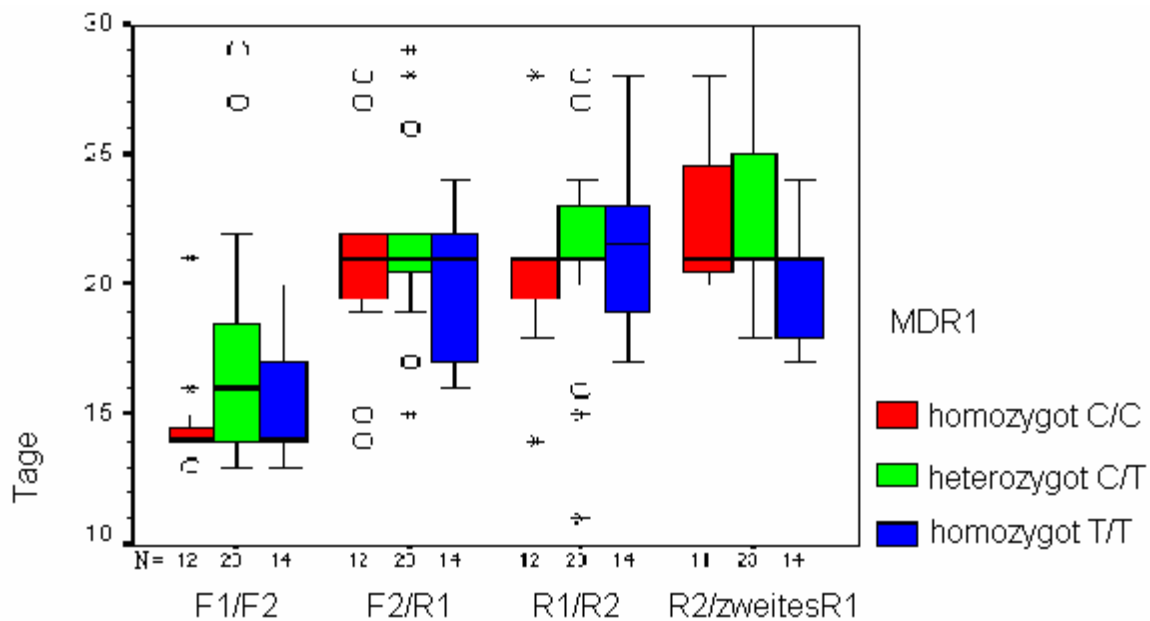


Abbildung 12: Intervalle zwischen den Chemotherapieblöcken in Abhängigkeit vom *MDR1*-Genotyp; Kruskal Wallis Test: p (F1/F2) = 0.083; p (F2/R1) = 0.871; p (R1/R2) = 0.540; p (R2/zweites R1) = 0.128

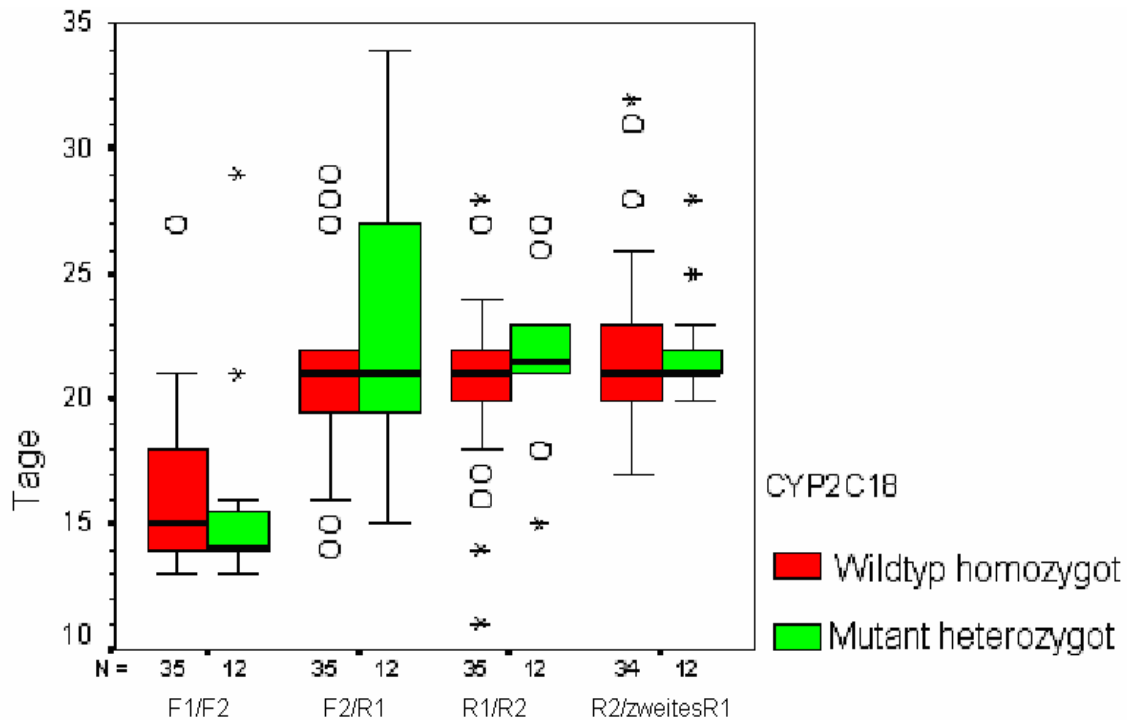


Abbildung 13: Intervalle zwischen den Chemotherapieblöcken in Abhängigkeit vom *CYP2C18* Genotyp; Mann-Whitney U-Test: p (F1/F2) = 0.644; p (F2/R1) = 0.416; p (R1/R2) = 0.348; p (R2/zweites R1) = 0.834

4.3.3. Die WHO-Toxizitätsparameter

Mit Beginn der Studie ALL-REZ BFM 95/96 werden im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien Therapieebenenwirkungen systematisch erhoben. Grundlage der Toxizitätsbeurteilung ist eine WHO-Klassifikation spezieller Nebenwirkungen, die in Tabelle 19 näher beschrieben werden.

Tabelle 23: Toxizitätsparameter der Studie ALL-REZ BFM 95/96

Grad	0	1	2	3	4
Allgemeinbefinden	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr schlecht
Hämoglobin (g/l)	Altersnorm	≥ 100	≥ 80	≥ 65	< 65
Leukozyten (G/l)	≥ 4	< 4	< 3	< 2	< 1
Granulozyten (G/l)	≥ 2	< 2	< 1.5	< 1	< 0.5
Thrombozyten (G/l)	≥ 100	< 100	< 75	< 50	< 25
Infektion	keine	leicht	mäßig, kein Erregernachweis; i.v. Antibiotika	schwer, Erregernachweis, i.v. Antibiotika	lebensbedrohlich mit Hypotonie

Fieber (° C)	keines	<38	≤ 40	>40	> 40
				<24 Std.	≥ 24 Std.
Übelkeit	keine	ausreichende Nahrungsaufnahme	deutlich verminderte Aufnahme	Praktisch keine Nahrungsaufnahme	TPN erforderlich
Erbrechen (pro24h)	0	1	2 - 5	6 - 10	> 10 TPN erforderlich
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen; kann nichts mehr essen	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe (pro Tag)	keine	< 4	< 7 nächlicher Stuhl, leichte Krämpfe	< 10 Inkontinenz starke Krämpfe	≥ 10 blutiger Durchfall TPN erforderlich
Hautveränderungen	keine	Erythem	trockene Desquamation, Vaskulitis, Pruritus	feuchte Desquamation, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Creatinin	Altersnorm	≤ 1.5 x N	≤ 3 x N	≤ 6 x N	> 6 x N
Proteinurie (g/l)	keine	≤ 3	≤ 10	> 10	Nephrotisches Syndrom
Hämaturie	keine	Mikroskopisch	Makroskopisch ohne Koagel	Makroskopisch mit Koagel	Transfusion erforderlich
Creatinin clearance	≥ 90	< 80	< 50	< 30	< 20
Bilirubin	Altersnorm	< 1.5 x N	< 3 x N	< 10 x N	≥ 10 x N
SGOT / SGPT	Altersnorm	≤ 2.5 x N	≤ 5 x N	≤ 20 x N	> 20 x N
Zentrale Neurotoxizität	keine	vorübergehende Lethargie	Somnolenz < 50% der Zeit; mäßig desorientiert	Somnolenz ≥ 50% der Zeit; erheblich desorientiert; Halluzination	Koma, Krämpfe
Periphere Neurotoxizität	keine	Parästhesien	Schwere Parästhesien und/oder milde Schwäche	unerträgliche Parästhesien, deutliche motorische Verluste	Paralyse

Es wurde der Zusammenhang zwischen den *MDR1*- bzw. *CYP2C18*-Genotypen und den von den Patienten angegebenen Toxizitätsinitialwerten vor Therapiebeginn sowie im Therapieverlauf analysiert. Außerdem wurden die Daten auf Unterschiede in der Verteilung

der Therapieblocktypen (F1, F2, I, R1, R2 sowie S) in den Genotyp-Untergruppen von *MDR1* bzw. *CYP2C18* untersucht.

4.3.4. Toxizitätsparameter abhängig vom *MDR1*-Genotyp

4.3.4.1. Initialwerte vor Therapiebeginn

Von den 112 Kindern, die in den Fall-Kontroll-Studien hinsichtlich des *MDR1* Polymorphismus untersucht wurden, war nur ein Teil, nämlich 62 Patienten, entsprechend dem Protokoll ALL-REZ BFM 95/96, bei dem die Toxizitätsparameter erhoben wurden, therapiert worden. Daher kamen nur diese Kinder für die Analyse der Therapietoxizitätsparameter in Frage. Für die Toxizitätsparameter Allgemeinbefinden, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl, Infektion, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Hautveränderungen, Creatinin, Proteinurie, Hämaturie, Creatinin Clearance, Bilirubin, Transaminasen, zentrale sowie periphere Neurotoxizität konnte vor Therapiebeginn kein signifikanter Zusammenhang mit dem *MDR1*-Genotyp gefunden werden (p-Werte stets >0.05).

4.3.4.2. Toxizitätswerte im Therapieverlauf

Bei der Analyse der Toxizitätswerte im Therapieverlauf wurden für jeden einzelnen Patienten die erhaltenen Therapieblöcke einzeln berücksichtigt. Dies bedeutet, dass alle von den 62 Patienten erhaltenen Therapieblöcke (Protokoll ALL-REZ BFM 95/96), insgesamt 481, in die Toxizitätsanalyse eingeschlossen wurden. Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen den Therapieblocktypen und der Verteilung in den Untergruppen des *MDR1* - Polymorphismus untersucht. Dabei konnte keine signifikante Assoziation der beiden Größen festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst:

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Therapieblocktyp und *MDR 1*

			<i>MDR1</i> C / C homozygot	<i>MDR1</i> C / T heterozygot	<i>MDR1</i> T / T homozygot	Gesamt
Therapie- blocktyp	F1	Fallanzahl%	12	23	14	49
		von <i>MDR1</i>	10.6%	10.2%	9.9%	10.2%
	F2	Fallanzahl%	12	23	15	50
		von <i>MDR1</i>	10.6%	10.2%	10.6%	10.4%
	I	Fallanzahl%	4	4	5	13
		von <i>MDR1</i>	3.5%	1.8%	3.5%	2.7%
	R1	Fallanzahl%	39	85	48	172
		von <i>MDR1</i>	34.5%	37.6%	33.8%	35.8%
	R2	Fallanzahl%	38	82	47	167
		von <i>MDR1</i>	33.6%	36.3%	33.1%	34.7%
	S	Fallanzahl%	8	9	13	30
		von <i>MDR1</i>	7.1%	4.0%	9.2%	6.2%
Gesamt		Fallanzahl%	113	226	142	481
		von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.810

Als zweiter Schritt wurde die Therapietoxizität in Abhängigkeit von den *MDR1*-Genotypen betrachtet, wobei ein signifikanter Zusammenhang mit folgenden Parametern festgestellt wurde: Allgemeinbefinden, Granulozytenzahl, Infektion, Fieber, Übelkeit, Diarrhoe, Hautveränderungen, Transaminasen und periphere Neurotoxizität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst, wobei 481 Therapieblöcke als 100% angesetzt wurden.

Tabelle 25: Zusammenfassung der analysierten Therapieblöcke. Toxizitätswerte signifikanter Parameter im Therapieverlauf in Abhängigkeit vom *MDR1*-Genotyp

	Gültige Therapieblöcke N	Gültige Therapieblöcke in %	p-Wert Pearson Chi-Square Test
Allgemeinbefinden	368	76.5%	0.003
Granulozyten	407	84.6%	0.038
Infektion	427	88.8%	0.005
Fieber	437	90.9%	0.009
Übelkeit	427	88.8%	0.005
Diarrhoe	430	89.4%	0.005
Hautveränderungen	421	87.5%	0.017
SGOT / SGPT	416	86.5%	0.008
Periphere Neurotoxizität	426	88.6%	0.004

Für die Parameter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Erbrechen, Stomatitis, Creatinin, Proteinurie, Hämaturie, Creatinin Clearance, Bilirubin und zentrale Toxizität zeigte sich keine

signifikante Assoziation mit dem *MDR1*-Polymorphismus (p-Werte >0.05). Im Folgenden werden die Parameter, für die ein signifikanter Zusammenhang mit dem *MDR1*-Polymorphismus festgestellt wurde, genauer betrachtet. (Graddefinitionen siehe Abschnitt. 4.3.3.)

Tabelle 26: Allgemeinbefinden im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1* Status

	Toxi- zität		<i>MDR1</i> C / C homozygot	<i>MDR1</i> C / T heterozygot	<i>MDR1</i> T / T homozygot	Gesamt
ALLGEMEIN- BEFINDEN	Grad 0	Blockanzahl	63	58	50	171
		% von <i>MDR1</i>	65.6%	38.7%	41.0%	46.5%
	Grad 1	Blockanzahl	21	54	38	113
		% von <i>MDR1</i>	21.9%	36.0%	31.1%	30.7%
	Grad 2	Blockanzahl	9	30	21	60
		% von <i>MDR1</i>	9.4%	20.0%	17.2%	16.3%
	Grad 3	Blockanzahl	2	6	10	18
		% von <i>MDR1</i>	2.1%	4.0%	8.2%	4.9%
Grad 4	Blockanzahl	1	2	3	6	
	% von <i>MDR1</i>	1.0%	1.3%	2.5%	1.6%	
Gesamt	Blockanzahl	96	150	122	368	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.003

Genotyp *MDR1* C/C zeigte ein besseres Allgemeinbefinden im Vergleich zu Genotypen *MDR1* C/T und T/T – hohe Blockanzahl für *MDR1* C/C für Grad 0, Grad 3 und 4-Toxizität höher für *MDR1* C/T und T/T.

Tabelle 27: Granulozyten im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Status

	Toxizi- tät		<i>MDR1</i> C / C homozygot	<i>MDR1</i> C / T heterozygot	<i>MDR1</i> T / T homozygot	Gesamt
GRANULO- ZYTEN	Grad 0	Blockanzahl	7	18	10	35
		% von <i>MDR1</i>	7.0%	9.8%	8.1%	8.6%
	Grad 1	Blockanzahl	9	10	13	32
		% von <i>MDR1</i>	9.0%	5.4%	10.6%	7.9%
	Grad 2	Blockanzahl	16	15	11	42
		% von <i>MDR1</i>	16.0%	8.2%	8.9%	10.3%
	Grad 3	Blockanzahl	12	52	25	89
		% von <i>MDR1</i>	12.0%	28.3%	20.3%	21.9%
Grad 4	Blockanzahl	56	89	64	209	
	% von <i>MDR1</i>	56.0%	48.4%	52.0%	51.4%	
Gesamt	Blockanzahl	100	184	123	407	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.038

Genotyp *MDR1* T/T zeigte niedrigere Granulozytenzahlen, entsprechend höhere Blockanzahl für Toxizität Grad 3 und 4 im Vergleich zu *MDR1* C/C.

Tabelle 28: Infektion im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Status

	Toxi- zität		<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	Gesamt
			C / C homozygot	C / T heterozygot	T / T homozygot	
INFEK- TION	Grad 0	Blockanzahl	76	91	69	236
		% von <i>MDR1</i>	73.8%	47.4%	52.3%	55.3%
	Grad 1	Blockanzahl	7	39	21	67
		% von <i>MDR1</i>	6.8%	20.3%	15.9%	15.7%
	Grad 2	Blockanzahl	15	47	30	92
		% von <i>MDR1</i>	14.6%	24.5%	22.7%	21.5%
	Grad 3	Blockanzahl	4	14	10	28
		% von <i>MDR1</i>	3.9%	7.3%	7.6%	6.6%
	Grad 4	Blockanzahl	1	1	2	4
		% von <i>MDR1</i>	1.0%	0.5%	1.5%	0.9%
Gesamt	Blockanzahl	103	192	132	427	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.005

Die Infektionsinzidenz war für Genotyp *MDR1* T/T deutlich höher im Vergleich zu *MDR1* C/C, höhere Blockanzahl für Toxizität Grad 2-4 in *MDR1* T/T-Gruppe.

Tabelle 29: Fieber im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Status

	Toxizität		<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	Gesamt
			C / C homozygot	C / T heterozygot	T / T homozygot	
FIEBER	Grad 0	Blockanzahl	76	97	75	247
		% von <i>MDR1</i>	72.1%	49.2%	55.1%	56.5%
	Grad 1	Blockanzahl	8	37	18	63
		% von <i>MDR1</i>	7.7%	18.8%	13.2%	14.4%
	Grad 2	Blockanzahl	19	56	39	114
		% von <i>MDR1</i>	18.3%	28.4%	28.7%	26.1%
	Grad 3	Blockanzahl	0	6	2	8
		% von <i>MDR1</i>	0.0%	3.0%	1.5%	1.8%
	Grad 4	Blockanzahl	2	1	2	5
		% von <i>MDR1</i>	1.9%	0.5%	1.5%	1.1%
Gesamt	Blockanzahl	104	197	136	437	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.009

Die Daten zeigen, einhergehend mit der *MDR1*-Genotypverteilung hinsichtlich der Infektionsinzidenz, Auftreten von höherem Fieber – Grad 1-3 - beim *MDR1*-T/T Genotyp im Vergleich zum C/C-Genotyp.

Tabelle 30: Übelkeit im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Genotyp

Toxizität		<i>MDR1</i> C / C homozygot	<i>MDR1</i> C / T heterozygot	<i>MDR1</i> T / T homozygot	Gesamt	
ÜBELKEIT	Grad 0	Blockanzahl	73	99	86	258
		% von <i>MDR1</i>	70.9%	52.1%	64.2%	60.4%
	Grad 1	Blockanzahl	24	80	38	142
		% von <i>MDR1</i>	23.3%	42.1%	28.4%	33.3%
	Grad 2	Blockanzahl	6	10	6	22
		% von <i>MDR1</i>	5.8%	5.3%	4.5%	5.2%
	Grad 3	Blockanzahl	0	1	4	5
		% von <i>MDR1</i>	0.0%	0.5%	3.0%	1.2%
	Gesamt	Blockanzahl	103	190	134	427
		% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.005

Unter den Patienten mit *MDR1* T/T Genotyp kam es signifikant häufiger zu starker Übelkeit (Grad 3) im Vergleich zu Patienten mit Genotyp *MDR1* C/C.

Tabelle 31: Diarrhoe im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Genotyp

Toxi- zität		<i>MDR1</i> C / C homozygot	<i>MDR1</i> C / T heterozygot	<i>MDR1</i> T / T homozygot	Gesamt	
DIARRHOE	Grad 0	Blockanzahl	91	143	120	354
		% von <i>MDR1</i>	89.2%	74.1%	88.9%	82.3%
	Grad 1	Blockanzahl	9	34	12	55
		% von <i>MDR1</i>	8.8%	17.6%	8.9%	12.8%
	Grad 2	Blockanzahl	2	13	1	16
		% von <i>MDR1</i>	2.0%	6.7%	0.7%	3.7%
	Grad 3	Blockanzahl	0	3	1	4
		% von <i>MDR1</i>	0.0%	1.6%	0.7%	0.9%
	Grad 4	Blockanzahl	0	0	1	1
		% von <i>MDR1</i>	0.0%	0.0%	0.7%	0.2%
	Gesamt	Blockanzahl	102	193	135	430
		% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.005

Unter den Patienten mit *MDR1* C/T und T/T-Genotyp kam es signifikant häufiger zu schweren Durchfällen (Grad 3-4) im Vergleich zu Patienten mit Genotyp *MDR1* C/C.

Tabelle 32: Hautveränderungen im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Genotyp

	Toxi- zität		<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	Gesamt
			C / C	C / T	T / T	
			homozygot	heterozygot	homozygot	
HAUTVER- ÄNDERUNGEN	Grad 0	Blockanzahl	95	166	107	368
		% von <i>MDR1</i>	95.0%	87.4%	81.7%	87.4%
	Grad 1	Blockanzahl	3	18	12	33
		% von <i>MDR1</i>	3.0%	9.5%	9.2%	7.8%
	Grad 2	Blockanzahl	2	3	4	9
		% von <i>MDR1</i>	2.0%	1.6%	3.1%	2.1%
Grad 3	Blockanzahl	0	3	8	11	
	% von <i>MDR1</i>	0.0%	1.6%	6.1%	2.6%	
Gesamt	Blockanzahl	100	190	131	421	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.017

Patienten mit Genotypen *MDR1* C/T und T/T zeigten eine signifikant höhere Inzidenz von Hautveränderungen insgesamt (Grad 1-3 zusammen) wie auch schweren Hautveränderungen (Grad 3) im Vergleich zu Patienten mit Genotyp *MDR1* C/C.

Tabelle 33: Transaminasen im Serum im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1* Status

	Toxizität		<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	Gesamt
			C / C	C / T	T / T	
			homozygot	heterozygot	homozygot	
TRANS- AMINASEN	Grad 0	Blockanzahl	51	75	61	187
		% von <i>MDR1</i>	50.5%	40.5%	46.9%	45.0%
	Grad 1	Blockanzahl	39	67	35	141
		% von <i>MDR1</i>	38.6%	36.2%	26.9%	33.9%
	Grad 2	Blockanzahl	8	20	26	54
		% von <i>MDR1</i>	7.9%	10.8%	20.0%	13.0%
Grad 3	Blockanzahl	3	18	7	28	
	% von <i>MDR1</i>	3.0%	9.7%	5.4%	6.7%	
Grad 4	Blockanzahl	0	5	1	6	
	% von <i>MDR1</i>	0.0%	2.7%	0.8%	1.4%	
Gesamt	Blockanzahl	101	185	130	416	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.008

Unter den Patienten mit *MDR1* T/T-Genotyp kam es signifikant häufiger zu Transaminasenerhöhungen (Grad 2-4) verglichen mit Patienten mit Genotyp *MDR1* C/C.

Tabelle 34: Periphere Neurotoxizität im Therapieverlauf abhängig vom *MDR1*-Status

Toxi- zität			<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	<i>MDR1</i>	Gesamt
			C / C homozygot	C / T heterozygot	T / T homozygot	
PERIPHERE NEURO- TOXIZITÄT	Grad 0	Blockanzahl	96	171	133	400
		% von <i>MDR1</i>	97.0%	89.1%	98.5%	93.9%
	Grad 1	Blockanzahl	3	17	1	21
		% von <i>MDR1</i>	3.0%	8.9%	0.7%	4.9%
	Grad 2	Blockanzahl	0	4	1	5
		% von <i>MDR1</i>	0.0%	2.1%	0.7%	1.2%
Gesamt	Blockanzahl	99	192	135	426	
	% von <i>MDR1</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.004

Patienten mit Genotypen *MDR1* C/T und T/T gaben signifikant häufiger leichte und schwere Parästhesien an (periphere Neurotoxizität Grad 1 und 2) an, als Patienten mit Genotyp *MDR1* C/C.

4.3.5. Toxizitätsparameter abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

4.3.5.1. Initialwerte vor Therapiebeginn

Von den 108 in den Fall-Kontroll-Studien bezüglich des *CYP2C18*-Genotyps untersuchten Kindern waren nur 59 Patienten entsprechend dem Protokoll ALL-REZ BFM 95/96, bei dem die Toxizitätsparameter erhoben wurden, therapiert worden. Daher kamen nur diese Kinder für die Analyse der Therapietoxizitätsparameter in Frage. Für die Parameter Infektion und Diarrhoe konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem *CYP2C18*-Polymorphismus nachgewiesen werden. Tabelle 35 fasst die Patientendaten zusammen.

Tabelle 35: Toxizitätswerte vor Therapiebeginn abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

	Gültige Fallanzahl N	Gültige Fälle in %	p-Wert Pearson Chi-Square Test
Infektion	35	59.3	0.024
Diarrhoe	36	61.0	0.039

Für diese zwei Parameter sollen an dieser Stelle beispielhaft die Ergebnisse im Detail dargelegt werden:

Tabelle 36: Infektion vor Therapiebeginn abhängig vom *CYP2C18*-Status

			<i>CYP 2C18</i> homozygot Wildtyp	<i>CYP 2C18</i> heterozygot variant	Gesamt
INFEKTION	Grad 0	Fallanzahl	24	3	27
		% von <i>2C18</i>	85.7%	42.9%	77.1%
	Grad 1	Fallanzahl	3	1	4
		% von <i>2C18</i>	10.7%	14.3%	11.4%
	Grad 2	Fallanzahl	1	2	3
		% von <i>2C18</i>	3.6%	28.6%	8,6%
	Grad 3	Fallanzahl		1	1
		% von <i>2C18</i>		14.3%	2.9%
Gesamt		Fallanzahl	28	7	35
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.024

Es zeigte sich eine Häufung von mittelschweren und schweren Infektionen (Grad 2-3) bei heterozygoten Genotypträgern im Vergleich zu homozygoten C/C Genotypen.

Tabelle 37: Diarrhoe vor Therapiebeginn abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP 2C18</i> homozygot Wildtyp	<i>CYP 2C18</i> heterozygot variant	Gesamt
DIARRHOE	Grad 0	Fallanzahl	29	6	35
		% von <i>2C18</i>	100.0%	85.7%	97.2%
	Grad 1	Fallanzahl	0	0	0
		% von <i>2C18</i>	0.0%	0.0%	0.0%
	Grad 2	Fallanzahl	0	1	1
		% von <i>2C18</i>	0.0%	14.3%	2.8%
Gesamt		Fallanzahl	29	7	36
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.039

Für die restlichen Toxizitätsparameter Allgemeinbefinden, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Hautveränderungen, Creatinin, Proteinurie, Hämaturie, Creatinin Clearance, Bilirubin, Transaminasen, zentrale sowie periphere Neurotoxizität konnte vor Therapiebeginn kein signifikanter Zusammenhang mit dem *CYP2C18*-Genotyp gefunden werden (p-Werte stets >0.05).

4.3.5.2. Toxizitätswerte im Therapieverlauf

Auch hier wurden, wie in Abschnitt 4.3.2.2. für den *MDR1*-Polymorphismus beschrieben, Therapieblöcke, und nicht Patientenfälle, der Untersuchung zugrunde gelegt. Insgesamt konnten 467 Therapieblöcke bei 59 Patienten ausgewertet werden, die gemäß Protokoll ALL-REZ BFM 95/96 behandelt wurden. Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen

Therapieblocktypen und *CYP2C18*-Genotypen untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Therapieblocktypen und *CYP2C18*-Polymorphismus festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in einer Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 38: Assoziation zwischen Therapieblock und *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP 2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP 2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
Therapie- blocktyp	F1	Fallanzahl	35	12	1	48
		% von <i>2C18</i>	10.3%	10.3%	10.0%	10.3%
	F2	Fallanzahl	36	12	1	49
		% von <i>2C18</i>	10.6%	10.3%	10.0%	10.5%
	I	Fallanzahl	9	2	0	11
		% von <i>2C18</i>	2.6%	1.7%	0.0%	2.4%
	R1	Fallanzahl	121	43	4	168
		% von <i>2C18</i>	35.6%	36.8%	40.0%	36.0%
	R2	Fallanzahl	117	42	4	163
		% von <i>2C18</i>	34.4%	35.9%	40.0%	34.9%
	S	Fallanzahl	22	6	0	28
		% von <i>2C18</i>	6.5%	5.1%	0.0%	6.0%
Gesamt		Fallanzahl	340	117	10	467
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.998

Im Folgenden wurde die Therapietoxizität in Abhängigkeit von den *CYP2C18*-Genotypen betrachtet. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied für folgende Parameter festgestellt: Allgemeinbefinden, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Creatinin, Proteinurie, Hämaturie, Creatinin Clearance, Bilirubin und Transaminasen. Für die restlichen Parameter zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem *CYP2C18*-Polymorphismus. Die Ergebnisse für die statistisch signifikanten Parameter sind in Tabelle 35 zusammengefasst, wobei 467 Therapieblöcke als 100% angesetzt wurden.

Tabelle 39: Zusammenfassung der analysierten Therapieblöcke. Toxizitätswerte im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

	Gültige Therapieblöcke N	Gültige Therapieblöcke in %	p-Wert Pearson Chi-Square Test
Allgemeinbefinden	353	75.6%	0.044
Hämoglobin	417	89.3%	0.013
Leukozyten	421	90.1%	0.003
Granulozyten	399	85.4%	0.042
Thrombozyten	420	89.9%	0.014
Fieber	423	90.6%	0.020
Übelkeit	414	88.7%	0.026
Erbrechen	408	87.4%	0.000
Creatinin	403	86.3%	0.000
Proteinurie	343	73.4%	0.032
Hämaturie	343	73.4%	0.000
Creatinin clearance	233	49.9%	0.000
Bilirubin	390	83.5%	0.000
SGOT / SGPT	404	86.5%	0.000

Die einzelnen Parameter, für die ein signifikanter Zusammenhang mit *CYP2C18* festgestellt wurde, sind im Folgenden genauer dargestellt, für die Graddefinitionen siehe Abschnitt 4.3.3.:

Tabelle 40: Allgemeinbefinden im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

		<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt	
ALLGEMEIN- BEFINDEN	Grad 0	Fallanzahl	135	28	1	164
		% von <i>2C18</i>	48.4%	43.1%	11.1%	46.5%
	Grad 1	Fallanzahl	79	25	2	106
		% von <i>2C18</i>	28.3%	38.5%	22.2%	30.0%
	Grad 2	Fallanzahl	44	10	5	59
		% von <i>2C18</i>	15.8%	15.4%	55.6%	16.7%
	Grad 3	Fallanzahl	17	1	1	19
		% von <i>2C18</i>	6.1%	1.5%	11.1%	5.4%
	Grad 4	Fallanzahl	4	1	0	5
		% von <i>2C18</i>	1.4%	1.5%	0.0%	1.4%
	Gesamt	Fallanzahl	279	65	9	353
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.044

Patienten mit Genotyp *CYP2C18* C/C zeigten ein besseres Allgemeinbefinden im Vergleich zu Patienten mit Genotyp *CYP2C18* C/T und T/T – dies zeigt die hohe Blockanzahl für *CYP2C18* C/C für Grad 0 Toxizität, Grad 2 und 3 relativ höher für *CYP2C18* C/T und T/T.

Tabelle 41: Hämoglobin im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
HÄMO- GLOBIN	Grad 0	Blockanzahl	10	11	0	21
		% von <i>2C18</i>	3.3%	10.8%	0.0%	5.0%
	Grad 1	Blockanzahl	62	29	0	91
		% von <i>2C18</i>	20.3%	28.4%	0.0%	21.8%
	Grad 2	Blockanzahl	122	28	4	154
		% von <i>2C18</i>	40.0%	27.5%	40.0%	36.9%
	Grad 3	Blockanzahl	80	24	5	109
		% von <i>2C18</i>	26.2%	23.5%	50.0%	26.1%
Grad 4	Blockanzahl	31	10	1	42	
	% von <i>2C18</i>	10.2%	9.8%	10.0%	10.1%	
Gesamt	Blockanzahl	305	102	10	417	
	% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.013

Tabelle 42: Leukozytenzahl im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
LEUKO- ZYTEN	Grad 0	Blockanzahl	21	22	0	43
		% von <i>2C18</i>	6.8%	21.6%	0.0%	10.2%
	Grad 1	Blockanzahl	26	8	0	34
		% von <i>2C18</i>	8.4%	7.8%	0.0%	8.1%
	Grad 2	Blockanzahl	46	11	0	57
		% von <i>2C18</i>	14.9%	10.8%	0.0%	13.5%
	Grad 3	Blockanzahl	99	30	4	133
		% von <i>2C18</i>	32.2%	29.4%	40.0%	31.6%
Grad 4	Blockanzahl	117	31	6	154	
	% von <i>2C18</i>	37.9%	30.4%	60.0%	36.6%	
Gesamt	Blockanzahl	309	102	10	421	
	% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.003

Tabelle 43: Granulozytenzahl im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
GRANULO- ZYTEN	Grad 0	Blockanzahl	20	15	0	35
		% von <i>2C18</i>	6.9%	15.0%	0.0%	8.8%
	Grad 1	Blockanzahl	23	10	0	33
		% von <i>2C18</i>	8.0%	10.0%	0.0%	8.3%
	Grad 2	Blockanzahl	33	9	0	42
		% von <i>2C18</i>	11.4%	9.0%	0.0%	10.5%
	Grad 3	Blockanzahl	62	26	1	89
		% von <i>2C18</i>	21.5%	26.0%	10.0%	22.3%
	Grad 4	Blockanzahl	151	40	9	200
		% von <i>2C18</i>	52.2%	40.0%	90.0%	50.1%
	Gesamt	Blockanzahl	289	100	10	399
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.042

Tabelle 44: Thrombozytenzahl im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
THROMBO- ZYTEN	Grad 0	Blockanzahl	115	55	2	172
		% von <i>2C18</i>	37.3%	53.9%	20.0%	41.0%
	Grad 1	Blockanzahl	25	4	0	29
		% von <i>2C18</i>	8.1%	3.9%	0.0%	6.9%
	Grad 2	Blockanzahl	28	4	3	35
		% von <i>2C18</i>	9.1%	3.9%	30.0%	8.3%
	Grad 3	Blockanzahl	50	16	1	67
		% von <i>2C18</i>	16.2%	15.7%	10.0%	16.0%
	Grad 4	Blockanzahl	90	23	4	117
		% von <i>2C18</i>	29.2%	22.5%	40.0%	27.9%
	Gesamt	Blockanzahl	308	102	10	420
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.014

Patienten mit Genotyp *CYP2C18* T/T zeigten signifikant niedrigere Hämoglobinwerte (höhere Blockanzahl für Toxizität Grad 2-4 in der Gruppe der T/T Genotypen), niedrigere Leukozytenzahlen (relativ höheren Blockanzahl für Toxizität Grad 3 und 4), verminderte Granulozytenzahlen (Granulozyten Toxizität Grad 3-4 hoher Genotyp T/T-Anteil) sowie niedrigere Thrombozytenzahlen (Toxizität Grad 2-4) als Träger des *CYP2C18* C-Allels.

Tabelle 45: Fieber im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Status

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
FIEBER	Grad 0	Blockanzahl	190	51	2	243
		% von <i>2C18</i>	60.9%	50.5%	20.0%	57.4%
	Grad 1	Blockanzahl	39	22	2	63
		% von <i>2C18</i>	12.5%	21.8%	20.0%	14.9%
	Grad 2	Blockanzahl	76	23	6	105
		% von <i>2C18</i>	24.4%	22.8%	60.0%	24.8%
	Grad 3	Blockanzahl	3	4	0	7
		% von <i>2C18</i>	1.0%	4.0%	0.0%	1.7%
	Grad 4	Blockanzahl	4	1	0	5
		% von <i>2C18</i>	1.3%	1.0%	0.0%	1.2%
	Gesamt	Blockanzahl	312	101	10	423
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.020

Patienten mit Genotyp *CYP2C18* T/T zeigten höheres Fieber (Toxizität Grad 3) als Träger des *CYP2C18* C-Allels.

Tabelle 46: Übelkeit im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Status

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
ÜBELKEIT	Grad 0	Blockanzahl	193	56	3	252
		% von <i>2C18</i>	62.5%	58.9%	30.0%	60.9%
	Grad 1	Blockanzahl	92	38	7	137
		% von <i>2C18</i>	29.8%	40.0%	70.0%	33.1%
	Grad 2	Blockanzahl	19	1	0	20
		% von <i>2C18</i>	6.1%	1.1%	0.0%	4.8%
	Grad 3	Blockanzahl	5	0	0	5
		% von <i>2C18</i>	1.6%	0.0%	0.0%	1.2%
	Gesamt	Blockanzahl	309	95	10	414
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.026

Tabelle 47: Erbrechen im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
ERBRECHEN	Grad 0	Blockanzahl	230	84	4	318
		% von <i>2C18</i>	75.7%	89.4%	40.0%	77.9%
	Grad 1	Blockanzahl	52	6	6	64
		% von <i>2C18</i>	17.1%	6.4%	60.0%	15.7%
	Grad 2	Blockanzahl	17	4	0	21
		% von <i>2C18</i>	5.6%	4.3%	0.0%	5.1%
	Grad 3	Blockanzahl	5	0	0	5
		% von <i>2C18</i>	1.6%	0.0%	0.0%	1.2%
Gesamt		Blockanzahl	304	94	10	408
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.000

Träger von Genotyp *CYP2C18* T/T zeigten zu einem höheren Anteil leichte Übelkeit und Erbrechen (Toxizität Grad 1) als Träger des *CYP2C18* C-Allels.

Tabelle 48: Creatinin im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18* Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
CREATININ	Grad 0	Blockanzahl	285	90	0	375
		% von <i>2C18</i>	94.7%	97.8%	0.0%	93.1%
	Grad 1	Blockanzahl	14	2	9	25
		% von <i>2C18</i>	4.7%	2.2%	90.0%	6.2%
	Grad 2	Blockanzahl	2	0	1	3
		% von <i>2C18</i>	0.7%	0.0%	10.0%	0.7%
Gesamt		Blockanzahl	301	92	10	408
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.000

Tabelle 49: Proteinurie im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
PROTEINURIE	Grad 0	Blockanzahl	246	77	5	328
		% von <i>2C18</i>	97.2%	91.7%	83.3%	95.6%
	Grad 1	Blockanzahl	7	7	1	15
		% von <i>2C18</i>	2.8%	8.3%	16.7%	4.4%
Gesamt		Blockanzahl	253	84	6	343
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.032

Tabelle 50: Hämaturie im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18* Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
HÄMATURIE	Grad 0	Blockanzahl	250	81	4	335
		% von <i>2C18</i>	98.8%	96.4%	66.7%	97.7%
	Grad 1	Blockanzahl	3	3	2	8
		% von <i>2C18</i>	1.2%	3.6%	33.3%	2.3%
Gesamt	Blockanzahl	253	84	6	343	
	% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.000

Tabelle 51: Creatinin Clearance im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18* Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
CREATININ CLEARANCE	Grad 0	Blockanzahl	162	53	2	217
		% von <i>2C18</i>	94.7%	96.4%	28.6%	93.1%
	Grad 1	Blockanzahl	7	1	4	12
		% von <i>2C18</i>	4.1%	1.8%	57.1%	5.2%
	Grad 2	Blockanzahl	2	1	1	4
		% von <i>2C18</i>	1.2%	1.8%	14.3%	1.7%
Gesamt	Blockanzahl	171	55	7	233	
	% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.000

Träger von Genotyp *CYP2C18* T/T zeigten zu einem höheren Anteil als Träger des *CYP2C18* C-Allels einen Anstieg des Creatininwertes (Toxizität Grad 1-2), häufiger Proteinurie und Hämaturie (jeweils hoher Anteil Toxizität Grad 1) sowie einen Anstieg der Creatinin-Clearance (Grad 1-2 Toxizität).

Tabelle 52: Bilirubin im Serum im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Genotyp

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
BILIRUBIN	Grad 0	Blockanzahl	264	78	5	347
		% von <i>2C18</i>	89.2%	92.9%	50.0%	89.0%
	Grad 1	Blockanzahl	2	4	0	6
		% von <i>2C18</i>	0.7%	4.8%	0.0%	1.5%
	Grad 2	Blockanzahl	14	2	2	18
		% von <i>2C18</i>	4.7%	2.4%	20.0%	4.6%
	Grad 3	Blockanzahl	11	0	3	14
		% von <i>2C18</i>	3.7%	0.0%	30.0%	3.6%
	Grad 4	Blockanzahl	5	0	0	5
		% von <i>2C18</i>	1.7%	0.0%	0.0%	1.3%
	Gesamt	Blockanzahl	296	84	10	390
		% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.000

Tabelle 53: Transaminasen im Serum im Therapieverlauf abhängig vom *CYP2C18*-Status

			<i>CYP2C18</i> homozygot Wildtyp C/C	<i>CYP2C18</i> heterozygot C/T	<i>CYP2C18</i> homozygot T/T	Gesamt
TRANS-AMINASEN	Grad 0	Blockanzahl	129	53	0	182
		% von <i>2C18</i>	43.0%	56.4%	0.0%	45.0%
	Grad 1	Blockanzahl	113	21	2	136
		% von <i>2C18</i>	37.7%	22.3%	20.0%	33.7%
	Grad 2	Blockanzahl	37	15	1	53
		% von <i>2C18</i>	12.3%	16.0%	10.0%	13.1%
	Grad 3	Blockanzahl	18	5	4	27
		% von <i>2C18</i>	6.0%	5.3%	40.0%	6.7%
Grad 4	Blockanzahl	3	0	3	6	
	% von <i>2C18</i>	1.0%	0.0%	30.0%	1.5%	
Gesamt	Blockanzahl	300	94	10	404	
	% von <i>2C18</i>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

p = 0.000

Unter homozygoten Variantenträgern des *CYP2C18* SNP kommen im Vergleich zu Patienten mit Wildtyp-Genotyp häufiger leichte bis mittelgradige Bilirubinerhöhungen im Serum vor (Grad 2-3 Toxizität erhöhter Anteil an T/T Genotyp) sowie Transaminasenerhöhungen vor (Grad 3-4 Toxizität 40% bzw. 30% der Gesamt *CYP2C18* T/T-Blockanzahl).