

Department für Innere Medizin  
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
Direktor: Privatdozent Dr. med. Lutz Müller

**Systematischer Review zur antiemetischen Prophylaxe bei moderat emetogener  
Chemotherapie mit besonderer Berücksichtigung carboplatin- und  
oxaliplatinhaltiger Regime**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Luisa Blättermann  
geboren am 17.01.1993 in Halle

Betreuerin: Prof. Dr. med. Karin Jordan

Gutachter/Gutachterin:

Prof. Dr. med. Karin Jordan

Prof. Dr. med. Petra Feyer

Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

26.06.2018

29.05.2019

## Referat

Übelkeit und Erbrechen spielen, wenn man Patienten bezüglich ihrer Ängste vor einer Chemotherapie befragt, immer noch eine große Rolle. Chemotherapie-induziertes Erbrechen und chemotherapie-induzierte Übelkeit (CINV) führen bei den Patienten unter anderem zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, Gewichtsverlust, Inappetenz und einer Abnahme der Compliance oder sogar zum Therapieabbruch. Es hat sich glücklicherweise gezeigt, dass seit der Einführung der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und zuletzt der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten das Auftreten von CINV deutlich reduziert werden konnte. Zusammen mit Dexamethason stellen diese drei Substanzen die Grundsäule der antiemetischen Therapie bei Chemotherapie dar. Alle 3 Substanzen als sogenannte Triple-Therapie werden von den Leitlinien bisher nur beim Einsatz von hochemetogenen Regimen empfohlen. Im Bereich der moderat emetogenen Chemotherapeutika (MEC) fällt diese Entscheidung schwieriger aus, da das emetogene Potential zwischen 30-90 % liegt. Es finden sich allerdings auch im Bereich der moderat MEC-Gruppe Substanzen, die den Einsatz der Triple-Therapie zur CINV-Prophylaxe in Erwägung ziehen lassen. Diese Überlegungen beziehen sich besonders auf Carboplatin und Oxaliplatin. Diese Arbeit soll in Form einer Metaanalyse die aktuelle Studienlage bezüglich des Einsatzes der Triple-Therapie bei der Anwendung von MEC-Regimen sowohl mit als auch ohne Carboplatin und Oxaliplatin einschätzen und bewerten. Zunächst erfolgte eine systematische Literaturrecherche innerhalb verschiedener Datenbanken. Es wurden schließlich 12 Studien und 5 Subgruppenanalysen für die weitere Analyse ausgewählt. Darauf folgte die Datenextraktion und Aufbereitung in Evidenztabelle. Die statistische Analyse der Studien erfolgte mit Hilfe von Forest Plots und Evidenztabelle. Aus den Studien lässt sich keine generelle Empfehlung einer Triple-Therapie für alle MEC-Regime ableiten. Für Carboplatin jedoch wurden statistisch signifikante Ergebnisse nachgewiesen, die den Einsatz eines NK-1-RA befürworten. Für das Outcome „complete response“ (CR) wurde ein Wert von OR=1,96 (95 % KI=1,57-2,45);  $p < 0.00001$  erreicht und eine absolute Risikodifferenz (RD) von 15 % (95 % KI=9 %-22 %). Die Analyse der Oxaliplatin-Studien zeigte hingegen kein signifikantes Ergebnis für die CR (OR von 1,34 (95 % KI= 0,88-2,04);  $p=0,17$ ) und eine absolute RD von 4 % (95 % KI=-3-11). In der Gesamtanalyse aller Studien wurde für das Outcome CR ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht OR=1,63 (95 % KI=1,40-1,90,  $p < 0.00001$ ) mit einer ebenso aussagekräftigen RD von 10 % (95 % KI=6 %-15 %).

Blättermann, Luisa: Systematischer Review zur antiemetischen Prophylaxe bei moderat emetogener Chemotherapie mit besonderer Berücksichtigung carboplatin- und oxaliplatinhaltiger Regime, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 62 Seiten, 2016

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen .....	1
1.1.1 Phasen des CINV.....	1
1.2 Pathophysiologie des CINV .....	2
1.2.1 Neurotransmitter und Rezeptoren.....	3
1.2.2 Pathophysiologie des CINV in der akuten Phase .....	4
1.2.3 Pathophysiologie des CINV in der verzögerten Phase.....	5
1.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie	6
1.3.1 Chemotherapeutikum .....	6
1.3.2 Patientenbezogene Risikofaktoren.....	8
1.4 Antiemetische Therapie.....	8
1.4.1 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten .....	9
1.4.2 Steroide .....	9
1.4.3 NK-1-Rezeptorantagonisten.....	10
1.4.4 Weitere Antiemetika.....	11
1.4.5 Leitlinienempfehlungen.....	11
2 Zielstellung .....	13
3 Material und Methoden.....	14
3.1 Literaturrecherche.....	14
3.2 Datenextraktion .....	14
3.3 Klinische Studieneigenschaften.....	15
3.4 Outcomes .....	16
3.5 Statistische Analyse.....	17
3.5.1 Metaanalyse .....	17
3.5.2 Statistische Heterogenität.....	18

4 Ergebnisse.....	20
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	20
4.2 Ergebnisse der Analyse aller MEC-Regime (inklusive Carboplatin und Oxaliplatin) 22	
4.2.1 Complete Response.....	22
4.2.2 Kein Erbrechen.....	24
4.2.3 Keine signifikante Übelkeit.....	25
4.2.4 Keine Übelkeit.....	27
4.3 Ergebnisse der Analyse der carboplatinhaltigen Regime.....	28
4.3.1 Complete Response.....	29
4.3.2 Kein Erbrechen.....	30
4.3.3 Keine signifikante Übelkeit.....	31
4.3.4 Keine Übelkeit.....	32
4.4 Ergebnisse der Analyse der oxaliplatinhaltigen Regime.....	34
4.4.1 Complete Response.....	34
4.4.2 Kein Erbrechen.....	35
4.4.3 Keine signifikante Übelkeit.....	37
4.4.4 Keine Übelkeit.....	38
4.5 Ergebnisse der Analyse der MEC-Regime ohne Carboplatin oder Oxaliplatin.....	39
4.5.1 Complete Response.....	39
4.5.2 Kein Erbrechen.....	41
4.5.3 Keine signifikante Übelkeit.....	41
4.5.4 Keine Übelkeit.....	41
4.6 Absolute Risikodifferenzen.....	42
4.7 Unerwünschte Wirkungen.....	43
4.7.1 Fatigue.....	43
4.7.2 Diarrhoe.....	44
4.7.3 Obstipation.....	44
4.7.4 Singultus.....	45
5 Diskussion.....	47

5.1 Diskussion der Ergebnisse .....	47
5.1.1 MEC-Regime inklusive Carboplatin und Oxaliplatin.....	47
5.1.2 Carboplatinhaltige Regime.....	48
5.1.3 Oxaliplatinhaltige Regime .....	52
5.1.4 MEC-Regime ohne Carboplatin oder Oxaliplatin.....	53
5.2 Diskussion der Methoden .....	54
6 Zusammenfassung.....	56
7 Literaturverzeichnis .....	58
8 Thesen .....	63
Anlagen Anlage 1 Übersichtstabelle aller Studien.....	65
Selbständigkeitserklärung.....	76
Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	77
Danksagung.....	78

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU: 5-Fluorouracil

5-HT<sub>3</sub>-RA: 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist

Abb.: Abbildung

AC: Anthrazyklin und Cyclophosphamid

AP: akute Phase

APR: Aprepitant

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AUC: area under the curve

AZA: Azasetron

CAS: Casopitant

Carbo: Carboplatin

CENTRAL: Cochrane Centre Register of Controlled Trials

CINV: Chemotherapy induced nausea and vomiting

CR: complete response

DEX: Dexamethason

ESMO: European Society of Medical Oncology

FAPR: Fosaprepitant

GP: Gesamtphase

GRN: Granisetron

HEC: hoch emetogene Chemotherapie

HSR: Hypersensitivitätsreaktion

i.v.: intravenös

KI: Konfidenzintervall

LEC: low emetogenic chemotherapy

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MEC: moderat emetogene Chemotherapie

M-H: Mantel-Haenszel

MTE: multiple Tumorentitäten

NK-1-RA: Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

n.v.: nicht verfügbar

OND: Ondansetron

OR: Odds Ratio

PALO: Palonosetron

p.o.: per os

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

RevMan: Review Manager

ROL: Rolapitant

sign.: signifikant

VP: verzögerte Phase

vs.: versus

ZMG: zentraler Mustergenerator

ZNS :zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen stellen im gesunden Organismus wichtige Schutz- und Warnfunktionen dar, die zum Beispiel bei drohender Vergiftung aktiviert werden und die Aufmerksamkeit auf einen womöglich schädigenden Einfluss lenken und im besten Fall dessen Wirkung einschränken. Im Falle der chemotherapie-induzierten Übelkeit und des Erbrechens (chemotherapy-induced nausea and vomiting; kurz: CINV) stellt diese Schutzfunktion eine für die Patienten belastende Nebenwirkung dar. Durch den Einsatz von Antiemetika konnte die Inzidenz von CINV bereits reduziert werden, jedoch kann ein komplettes Ausbleiben nicht verhindert werden (Jordan, Warr et al. 2016). So tritt Erbrechen bei bis zu 20% und Übelkeit bei bis zu 40% der Patienten auf (Escobar, Cajaraville et al. 2015), die eine moderat emetogene Chemotherapie (MEC) erhalten, trotz CINV-Prophylaxe. Durch das Auftreten von CINV kann die Lebensqualität und Compliance der Patienten negativ beeinflusst werden und auch zum Therapieabbruch führen.

### 1.1.1 Phasen des CINV

**Akute Phase:** Die akute Phase umfasst die ersten 24 Stunden nach der Applikation des Chemotherapeutikums. Kommt es innerhalb dieses Zeitabschnitts zu Übelkeit und Erbrechen beim Patienten, wird als Ursache dafür die Ausschüttung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen der Dünndarmschleimhaut angenommen und deren Bindung an die 5-Hydroxytriptamin<sub>3</sub>-Rezeptoren (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren) auf benachbarten afferenten Neuronen des Nervus vagus und der Weiterleitung ins Gehirn. Dadurch ergibt sich hier der Einsatz von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA) in der Therapie.

**Verzögerte Phase:** Die verzögerte Phase umfasst die Zeit nach Ablauf der ersten 24 Stunden bis zu 5 Tage nach Gabe des Chemotherapeutikums. Die hier auftretenden Phasen von CINV werden hauptsächlich durch die Ausschüttung des Neurotransmitters Substanz P und dessen Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1-Rezeptor), der im zentralen und peripheren Nervensystem vorkommt. Dort sollen die Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA) die Bindung von Substanz P verhindern und somit das Auftreten von CINV besonders in der verzögerten Phase reduzieren. Aber auch die Störung der Blut-Hirn-Schranke oder der gastrointestinalen Motilität, sowie die Ausschüttung von Nebennierenhormonen begünstigen das Auftreten von verzögerter Übelkeit und Erbrechen (Roila, Donati et al. 2002).



Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen: Das Auftreten ist nach der beendeten Applikation eines Chemotherapiezyklus möglich. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen werden vor allem bei Patienten beobachtet, die sensibel auf Gerüche und Geschmack reagieren und deren Gedanken und Ängste sich auf die durch Chemotherapie ausgelöste Übelkeit und Erbrechen konzentrieren. Hinzukommen können bereits gewonnene negative Erfahrungen bei vorherigen Behandlungen mit Chemotherapeutika und einer in diesem Zusammenhang nicht ausreichenden oder wirkungslosen CINV-Prophylaxe. Auch eine zunehmende Anzahl an Therapiezyklen kann das Risiko erhöhen.(Roila, Herrstedt et al. 2010) Diese negativen Erfahrungen können zu einer klassischen Konditionierung beim Patienten führen und so allein durch den Gedanken an eine bevorstehende Chemotherapie, zu Übelkeit und Emesis führen. Die vielversprechendste Prophylaxe besteht in einer effektiven antiemetischen Therapie. Wenn einmal aufgetreten, gestalten sich antizipatorische Übelkeit und Erbrechen in der Therapie als anspruchsvoll. Eine allgemein anwendbare Therapie besteht nicht. Möglich ist gegebenenfalls die Gabe von Benzodiazepinen und psychotherapeutischen Verfahren, wie der systematischen Desensibilisierung, progressiver Muskelrelaxation oder Hypnose (Aapro, Molassiotis et al. 2005), (Roila, Herrstedt et al. 2010).

## 1.2 Pathophysiologie des CINV

Dem CINV liegen komplexe neuronale Vorgänge zugrunde, die noch nicht bis ins letzte Detail identifiziert wurden und immer noch Gegenstand der Forschung sind. Die in den 50er Jahren von Wang und Borison postulierte These eines spezifischen, anatomisch lokalisierbaren, für das Auslösen von Erbrechen verantwortlichen Zentrums (Wang and Borison 1950), wird mittlerweile als unwahrscheinlich angesehen (Hesketh 2008). Momentan stehen Prozesse im Vordergrund der Forschung, die sich in der Medulla oblongata zwischen Clustern aus Neuronen vollziehen. Diese Neuronennetzwerke, die die komplexen Vorgänge, die während des Erbrechens ablaufen, koordinieren, werden „central pattern generator“ (zentraler Mustergenerator, ZMG) genannt. Ebenfalls von Bedeutung in diesem Zusammenhang ist der dorsale vagale Komplex, welcher sich aus dem Nucleus tractus solitarius und der Area postrema zusammensetzt. Der Nucleus tractus solitarius, erhält über viszeroafferente Fasern Informationen aus dem Nervus facialis, dem Nervus glossopharyngeus und dem Nervus vagus. Allen voran sind die Informationen aus den afferenten abdominalen Fasern des Nervus vagus bei der Entstehung des CINV von außerordentlicher Bedeutung (Hesketh 2008). Die Area postrema ist ein zirkumventrikuläres Organ. Sie mit dem Nucleus tractus solitarius durch afferente und efferente Bahnen verbunden. Im Bereich der Area postrema ist die Blut-Hirn-Schranke weitestgehend aufgehoben, so dass humorale Stimuli im Blut oder Liquor zu einer

Erregung führen können. In Versuchen konnte bereits bewiesen werden, dass dopaminerge Agonisten oder Opiode, durch Bindung an Rezeptoren in der Area postrema Erbrechen auslösen können (Carpenter, Briggs et al. 1983). Daher wird auch angenommen, dass im Blut beziehungsweise Liquor zirkulierende Chemotherapiebestandteile dort einen emetogenen Reiz darstellen können. Die Datenlage ist hier allerdings noch nicht ausreichend (Hesketh 2008). In den folgenden Abschnitten soll nun die zugrunde liegende Pathophysiologie der chemotherapie-induzierten Übelkeit und des Erbrechens näher erläutert werden.

### 1.2.1 Neurotransmitter und Rezeptoren

- Serotonin und der 5-Hydroxytriptamin<sub>3</sub>-Rezeptor

#### Serotonin:

Serotonin ist ein biogenes Amin, das vor allem in den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms synthetisiert wird und in größeren Mengen in Thrombozyten gespeichert wird. Im zentralen Nervensystem (ZNS) befindet sich der Hauptteil des Serotonins in den Neuronen der Raphe-Kernen im Hirnstamm und wird dort auch synthetisiert, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Es entfaltet seine Wirkung im Herz-Kreislauf-System, Magen-Darm-Trakt und als Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem. Es beeinflusst als Neurotransmitter unter anderem die Schmerzwahrnehmung, den Schlaf-Wach-Rhythmus, das Sexualverhalten, sowie das limbische System und spielt bei der Entstehung und Verarbeitung emotionaler Prozesse eine entscheidende Rolle. Des Weiteren bewirkt es nach Ausschüttung aus den enterochromaffinen Zellen eine Zunahme der Darmperistaltik und führt zu Übelkeit und Erbrechen. Es fördert zu dem die Thrombozytenaggregation und beeinflusst somit die Hämostase. Auf den Blutdruck hat Serotonin eine vielfältige Wirkung, so kommt es nach einer initialen Blutdruckerniedrigung zu einem Anstieg und einer anschließenden langanhaltenden Hypotonie nach Serotoninausschüttung. Auch im ZNS nimmt Serotonin Einfluss auf die Steuerung des Blutdrucks.

#### 5-Hydroxytriptamin<sub>3</sub>-Rezeptor:

Ermöglicht werden die vielfältigen Wirkmechanismen des Serotonins durch die hohe Anzahl an Serotoninrezeptoren. In hoher Dichte kommen sie, wie auch das Serotonin selbst, im ZNS, Magen-Darm-Trakt, dem Herz-Kreislauf-System und im hämatologischen System vor. Der für das CIVV bedeutsamste Rezeptor ist der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor. Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor ist Bestandteil des enterischen Nervensystems und hat somit Einfluss auf multiple vegetative Verschaltungsprozesse. Die höchste

Dichte im ZNS befindet sich in den am CINV beteiligten Bereichen der Area postrema und des Nucleus tractus solitarius (Thompson and Lummis 2006). Diese Rezeptoren stellen den Ansatzpunkt für eines der wichtigsten antiemetischen Arzneimittel dar, den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA).

- Substanz P und der Neurokinin-1-Rezeptor

#### Substanz P:

Substanz P ist ein aus 11 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches zur Gruppe der Tachykinine beziehungsweise der Neurokinine gehört und als Neurotransmitter und Neuromodulator aktiv ist. Es wird von Neuronen im Gehirn und Rückenmark ausgeschüttet und spielt eine bedeutende Rolle bei der Nozizeption, der Verarbeitung inflammatorischer Prozesse und dem Entstehen von Übelkeit und Erbrechen. So konnte durch Tierversuche in den 80er Jahren die emetogene Wirkung von Substanz P demonstriert werden (Carpenter, Briggs et al. 1983). Neurone, die vermehrt Substanz P ausschütten, befinden sich im Locus coeruleus, dem limbischen System, dort hauptsächlich im Hippocampus und in der Amygdala, als auch im Hypothalamus. Dort fungiert Substanz P als Regulator von adaptiven Reaktionen auf Stress und Angst (Lieb, Herpfer et al. 2002). Auch in der Area postrema und dem Nucleus tractus solitarius, welche bei der Entstehung des CINV in der verzögerten Phase eine wichtige Rolle spielen, fungiert Substanz P als Neurotransmitter.

#### Neurokinin-1-Rezeptor:

Der Neurokinin-1-Rezeptor (NK1-Rezeptor) ist der bevorzugte Rezeptor der Substanz P. Es existieren noch zwei weitere NK-Rezeptoren, der NK-2- und der NK-3-Rezeptor, doch für diese ist die Affinität der Substanz P deutlich geringer ausgeprägt. Es handelt sich dabei um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Der NK-1-Rezeptor besteht aus 7 Untereinheiten. Lokalisiert ist der NK-1-Rezeptor vor allem im ZNS und im Magen-Darm-Trakt (Hokfelt, Pernow et al. 2001).

### **1.2.2 Pathophysiologie des CINV in der akuten Phase**

Für das akute Erbrechen spielen der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin), sowie der entsprechende 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor eine entscheidende Rolle, welcher unter anderem in der Mukosa des Dünndarms lokalisiert ist. Nach der Applikation des Chemotherapeutikums kommt es zur Bildung freier Radikale, welche zur Ausschüttung von Serotonin, neben anderen Transmittern wie Substanz P oder Cholecystokinin, aus den

enterochromaffinen Zellen des Dünndarms führen (Hesketh 2008). Serotonin erreicht nahe gelegene abdominale vagale Afferenzen, welche für das Auslösen von CINV essenzielle Rezeptoren an ihren Endigungen tragen, wie den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor oder den NK-1-Rezeptor. Am 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor bindet Serotonin. Die Erregung wird über die aufsteigenden afferenten Fasern weitergeleitet und erregt hauptsächlich den im dorsalen Hirnstamm befindlichen Nucleus tractus solitarius, sowie die in geringerem Ausmaß auch die Area postrema (Hesketh 2008). In diesem Komplex befinden sich unterschiedliche Neurotransmitterrezeptoren, neben den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, auch Neurokinin-1-Rezeptoren. Die Erregung dieses Komplexes führt im Verlauf auch zur Stimulation des bereits erwähnten ZMG, welcher die auslösenden Signale für den Vorgang des Erbrechens vermittelt. Diese Kaskade, mit Serotonin als wichtigsten auslösenden Transmitter, wird derzeit als der primäre Entstehungsweg des CINV in der akuten Phase angesehen und läuft bei den verschiedenen Chemotherapeutika in vergleichbarer Weise ab (Hesketh 2008). Es werden auch andere zusätzliche Wege diskutiert, so zum Beispiel unter Einbeziehung der Amygdala in den Verschaltungsprozess, hier werden allerdings noch weitere Forschungsergebnisse benötigt.

### **1.2.3 Pathophysiologie des CINV in der verzögerten Phase**

Die Mechanismen, die zum CINV in der verzögerten Phase führen, sind ebenfalls noch Gegenstand der Forschung. Es wird davon ausgegangen, dass der Neurotransmitter Substanz P und der entsprechende NK-1-Rezeptor hierbei eine bedeutende Rolle einnehmen (Chawla, Grunberg et al. 2003). Wie bereits beschrieben sitzen sowohl Substanz P ausschüttende Neurone als auch NK-1-Rezeptoren, in für die CINV-Entstehung spezifischen Lokalisationen, wie dem Gastrointestinaltrakt und dem dorsalen vagalen Komplex (Hesketh 2008). Die Ausschüttung von Substanz P und deren Bindung an den NK-1-Rezeptor führen dementsprechend zur Auslösung von Signalkaskaden, die das CINV in der verzögerten Phase verursachen können. Es werden auch weitere Theorien diskutiert: Ein Ansatz ist die Möglichkeit, dass Zytostatika die Blut-Hirn-Schranke stören und zu einem geringgradigen, reversiblen Hirnödem führen können. Durch den erhöhten intrakraniellen Druck können zusätzliche emetogene Einflüsse eine gesteigerte Wirkung zeigen. Eine andere Theorie geht von einer Störung der gastrointestinalen Motilität aus. Vor allem Cisplatin ist in der Lage zwischenzeitlich Hypomotilität oder eine Gastroparese zu induzieren. Dies kann zu Übelkeit und Erbrechen führen (Roila, Donati et al. 2002). Auch die Nebennierenhormone sollen in den Prozess involviert sein. So wird vermutet, dass Noradrenalin zu einer gesteigerten Ausschüttung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen führt oder die Sensitivität der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren erhöhen kann. Cortisol soll eine protektive Wirkung haben und die eben beschriebenen Veränderungen

durch Adrenalin gegenteilig beeinflussen. Insgesamt wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, bei dem womöglich noch nicht alle Einflussfaktoren eruiert werden konnten (Roila, Donati et al. 2002).

## **1.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie**

### **1.3.1 Chemotherapeutikum**

Chemotherapeutika besitzen ein unterschiedlich hohes Potenzial, Übelkeit und Erbrechen auszulösen. Man gliedert sie daher nach den aktuellen MASCC/ESMO Leitlinien in 4 Abstufungen von hoch emetogen über moderat emetogen, gering emetogen bis minimal emetogen (Jordan, Chan et al. 2016). Die hoch emetogenen Substanzen haben ein mindestens 90 prozentiges Risiko CINV auszulösen, ein klassischer Vertreter hierfür ist Cisplatin. Die moderat emetogenen Therapeutika wurden aus ursprünglich zwei getrennten Abstufungen zusammengefasst. Einmal von >90% bis 60% reichend und von <60% bis 30% reichend. Diese Abstufung wurde allerdings aufgrund der zunehmenden Anzahl neuer Chemotherapeutika und der sich zunehmend schwieriger gestaltenden Einteilung in diese Risikogruppen, aufgehoben (Grunberg, Osoba et al. 2005). Zu den MEC-Substanzen gehören unter anderem Carboplatin und Oxaliplatin. Die Therapeutika mit geringem emetogenem Potenzial, wie 5-Fluoruracil oder Paclitaxel, haben ein <30% bis 10% Risiko CINV auszulösen. Nur minimal emetogen wirken zum Beispiel Bleomycin oder Vincristin mit einem Risiko von unter 10 Prozent (Jordan, Chan et al. 2016). In Tabelle 1 findet sich eine Darstellung der Risikogruppen mit oral sowie intravenös verabreichten Zytostatika.

Sollten Substanzen unterschiedlicher Stufen gemeinsam verabreicht werden, bestimmt die Substanz mit dem höchsten emetogenem Potenzial die Gesamtemetogenität des Chemotherapeutikums.

An diese Gliederung sind auch die Empfehlungen für die Antiemetotherapie angepasst. Auch die intravenöse Applikation, vor allem bei einer hohen Applikationsgeschwindigkeit können das emetogene Potential erhöhen, ebenso wie die Dosis des Chemotherapeutikums (Grunberg, Osoba et al. 2005)

**Tabelle 1** Emesisrisiko der intravenösen und oralen Chemotherapeutika (Jordan, Chan et al. 2016)

Risikoeinstufung	Intravenös verabreichte Chemotherapeutika	Oral verabreichte Chemotherapeutika
<b>Hoch emetogen: &gt;90 %</b>	Cisplatin Methlorethamin Streptozocin Cyclophosphamid > 1500 mg/m <sup>2</sup> Carmustin Dacarbazin	Hexamethylmelamin Procarbazin
<b>Moderat emetogen: 30%-90%</b>	Oxaliplatin Cytarabin > 1000 mg/m <sup>2</sup> Carboplatin Ifosfamid Cyclophosphamid < 1500 mg/m <sup>2</sup> Azacitidin Alemtuzumab Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan Bendamustin Clofarabin	Cyclophosphamid Temozolomid Vinorelbin Imatinib
<b>Gering emetogen: 10 %-30 %</b>	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantron Topotecan Etoposid Pemetrexed Methotrexat Liposomales Doxorubicin Temsirolimus Ixabepilon Mitomycin Gemcitabin Cytarabin < 1000 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab Catumaxumab Panitumumab	Capecitabin Tegafur Uracil Etoposid Sunitinib Fludarabin Everolimus Lapatinib Lenalidomid Thalidomid

<b>Risikoeinstufung</b>	<b>Intravenös verabreichte Chemotherapeutika</b>	<b>Oral verabreichte Chemotherapeutika</b>
<b>Minimal emetogen: &lt;10 %</b>	Bleomycin Busulfan Cladribin Fludarabin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Bevacizumab 2-Chlorodeoxyadenosin	Chlorambucil Hydroxyurea Melphalan Methotrexat 6-Thioguanin Gefitinib Sorafenib Erlotinib

### 1.3.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

Neben dem Risiko, welches die einzelnen Chemotherapeutika darstellen, spielen auch die patienteneigenen Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Wie bereits unter dem Thema antizipatorische Übelkeit und Erbrechen erwähnt (siehe 1.1.1), nehmen die persönlichen Erfahrungen und Erwartungen des Patienten an die Therapie eine wichtige Stellung ein. So sind Patienten mit CINV in der Vorgeschichte potentiell gefährdeter, dass es bei erneuter Applikation mit einem erhöhten Risiko zum wiederholten Auftreten des CINV kommt. Dieses gesteigerte Potenzial fehlt im Gegensatz dazu bei Patienten, welche eine erfolgreiche antiemetische Prophylaxe erhalten haben (Jordan, Voigt et al. 2006). Auch andere Erfahrungen mit Übelkeit und Erbrechen außerhalb der Onkologie erhöhen das Risiko für CINV, so zum Beispiel bei Patienten mit Reisekrankheit oder Emesis gravidarum. Des Weiteren liegt bei jüngeren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen vor, das heißt bei unter 50-Jährigen und bei Frauen ist im Allgemeinen eher mit CINV zu rechnen (Jordan, Voigt et al. 2006). Es gibt auch Faktoren, die das Auftreten von CINV unwahrscheinlicher machen. So zum einem bei männlichen und vor allem älteren Patienten und zum anderen auch bei regelmäßig erhöhtem Alkoholkonsum der Patienten. Hierbei kommt es vermutlich zu einer verminderten Sensitivität der Chemorezeptoren (Hesketh, Aapro et al. 2010). Diese patientenbezogenen Faktoren sind vom behandelten Arzt nur schwer bis überhaupt nicht zu beeinflussen und sollten sowohl bei der Wahl des Chemotherapeutikums als auch der Antiemesestrategie beachtet werden.

### 1.4 Antiemetische Therapie

Die derzeitige antiemetische Therapie richtet sich in erster Linie nach dem emetogenen Potenzial des verabreichten Chemotherapeutikums. Die Einteilung wurde unter 1.3.1 in Tabelle 1 aufgezeigt. Auf die 3 derzeit wichtigsten Antiemetika soll nun näher eingegangen werden.

### 1.4.1 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten

Seit den 90er Jahren sind 5-HT<sub>3</sub>-RA auf dem Markt verfügbar und haben sich seitdem als Standardmedikament in der Antiemetotherapie durchgesetzt, sowohl unter hochemetogener als auch moderat emetogener Chemotherapie. In der Behandlung des akuten CINV sind sie nicht zu ersetzen und zeigen eine zuverlässige Wirkung. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der selektiven kompetitiven Hemmung der zentralen und peripheren 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Der Abbau erfolgt hauptsächlich hepatisch über das Cytochrom-P450-System. Momentan sind 5 verschiedene Substanzen in Deutschland zugelassen: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron und als neuester Wirkstoff Palonosetron (Jordan, Sippel et al. 2007). In einer Studie dieser Metaanalyse wird ein im asiatischen Raum zugelassener 5-HT<sub>3</sub>-RA verwendet, Azasetron (Aridome, Mori et al. 2016). In der Wirksamkeit gibt es keine gravierenden Unterschiede, jedoch zeigte sich Granisetron gegenüber Tropisetron überlegen (Jordan, Hinke et al. 2007). Der neueste der 5-HT<sub>3</sub>-RAs, Palonosetron, besitzt eine längere Halbwertszeit sowie eine höhere Bindungsaktivität und könnte somit einen stärkeren Einfluss auf das CINV in der verzögerten Phase besitzen (Aapro, Fabi et al. 2010). Die Leitlinien empfehlen stets die geringste Tagesdosis als Einmalgabe zu verabreichen, die die volle Wirkung zeigt. Die aktuellen Dosierungen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Dabei sind die intravenöse (i.v.) oder orale Gabe als gleichwertig anzusehen, da eine orale Bioverfügbarkeit von 50-80 % vorliegt. Der optimale Zeitpunkt für die Applikationszeit sollte 30 Minuten vor Gabe des Chemotherapeutikums liegen (Jordan, Sippel et al. 2007), (Jordan, Voigt et al. 2006). 5-HT<sub>3</sub>-RAs sind relativ gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen, Verstopfung, Diarrhoe und Somnolenz (Goodin and Cunningham 2002).

**Tabelle 2** Dosierungen der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (Jordan, Voigt et al. 2006), (Kimura, Niimi et al. 1997)

Wirkstoffe	Dosierungen	
	oral	intravenös
<b>Granisetron</b>	2 mg	1 mg
<b>Tropisetron</b>	5 mg	5 mg
<b>Ondansetron</b>	16-24 mg	8 mg
<b>Dolasetron</b>	-	100 mg
<b>Palonosetron</b>	0,5 mg	0,25 mg
<b>Azasetron</b>	10 mg	10 mg

### 1.4.2 Steroide

Steroide sind ebenfalls ein integraler Bestandteil der antiemetischen Therapie. Sie werden sowohl in der Prophylaxe des CINV in der akuten wie auch der verzögerten Phase



eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt. Als Standardmedikament wird Dexamethason eingesetzt. Es kann oral oder i.v. verabreicht werden. Als Dosis werden 8 mg empfohlen in der akuten und verzögerten Phase bei MEC-Regimen (Jordan, Voigt et al. 2006). Ohne NK-1-RA wird bei den HEC-Regimen eine Dosis von 20 für die akute und 16 mg für die verzögerte Phase empfohlen. Bei Gabe eines NK-1-RA werden nur 12 mg und 8 mg für die entsprechende Phase benötigt (Hesketh 2008). Der Abbau erfolgt größtenteils über die Leber über das Cytochrom-P450-System. Die befristete, kurzzeitige Anwendung von Steroiden hat in der Regel keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zur Folge. Es muss allerdings die immunsuppressive Wirkung und das damit erhöhte Infektionsrisiko beachtet werden, insbesondere bei onkologischen Patienten. Ebenso sollte die diabetogene Stoffwechsellage mit verminderter Glukosetoleranz nicht außer Acht gelassen werden. Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms kommen. Der Verdacht, dass Steroide die Wirkung der Chemotherapie durch immunsuppressive Mechanismen negativ beeinflussen würden, konnte nicht bestätigt werden (Grunberg 2007).

#### **1.4.3 NK-1-Rezeptorantagonisten**

NK-1-RAs stellen die 3. Säule der antiemetischen Therapie dar. Sie sind selektive Antagonisten der NK-1-Rezeptoren sowohl im ZNS als auch im Magen-Darm-Trakt. Insbesondere das Risiko der Emesis in der verzögerten Phase kann durch die Blockade der NK-1-Rezeptoren günstig beeinflusst werden (Hesketh, Grunberg et al. 2003). Der am häufigsten eingesetzte NK-1-RA ist Aprepitant, welcher oral in einer Dosis von 125 mg am ersten Tag der Chemotherapie und 80 mg an den darauffolgenden Tagen eingenommen wird. Fosaprepitant stellt die i.v.-verabreichbare Form von Aprepitant dar und wird als Einmalgabe am ersten Tag in einer Dosierung von 150 mg appliziert. Casopitant ist ebenfalls ein NK-1-RA und wurde in einer Studie dieser Metaanalyse eingesetzt, obgleich er aufgrund von Sicherheitsaspekten nie zugelassen wurde (Hesketh, Wright et al. 2012). Ein anderes in einer Studie eingesetztes Präparat ist Rolapitant, was in Deutschland noch nicht zugelassen ist. Rolapitant hat keinen Einfluss auf das Enzym CYP3A4 des Cytochrom-P450-Systems (Schwartzberg, Modiano et al. 2015). Aprepitant wird, wie auch Fosaprepitant überwiegend hepatisch metabolisiert und wirkt inhibitorisch auf das Cytochrom-P450-System, vor allem auf CYP3A4 (McCrea, Majumdar et al. 2003). Dieses Enzym ist für den Abbau von Dexamethason zuständig und durch die Inhibition kann es zu einer erhöhten Plasmakonzentration des Steroids kommen. Daher sollte bei gleichzeitiger Gabe eines NK-1-RA und eines Steroids die Dosis des Steroids angepasst, das heißt halbiert werden, wenn die Ausgangsdosis 20 mg beträgt. Bei einer 8 oder 12 mg Dosis muss keine Anpassung erfolgen (McCrea, Majumdar et al. 2003). Auch andere

Medikamente, welche hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden, sollten bei bestehender NK-1-RA Therapie gegebenenfalls in der Dosierung adaptiert werden. Seit Mai 2015 ist in Deutschland auch ein Kombinationspräparat bestehend aus Palonosetron und dem NK-1-RA Netupitant, kurz NEPA zugelassen. In den ausgewählten Studien wurde NEPA allerdings nicht eingesetzt. Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind die NK-1-RAs ähnlich einzustufen wie die 5-HT<sub>3</sub>-RAs. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Obstipation, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Singultus (Campos, Pereira et al. 2001).

#### **1.4.4 Weitere Antiemetika**

Neben den in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen antiemetischen Präparaten gibt es noch weitere Substanzen, die zur antiemetischen Therapie eingesetzt werden können. In der Regel allerdings nur bei den sogenannten „Therapie-Versagern“, also dem Anteil an Patienten, bei denen es trotz des Einsatzes der 3 etablierten Medikamente zu CINV kommt. Zu diesen als „Rescue-Medikamente“ bezeichneten Wirkstoffen zählen Dopaminrezeptorantagonisten wie Metoclopramid, welches vor Einführung der 5-HT<sub>3</sub>-RAs als Standardmedikament eingesetzt wurde. Des Weiteren können Antihistaminika, Benzodiazepine oder Neuroleptika eingesetzt werden. Vor allem Olanzapin als atypisches Neuroleptikum kann bei Nichtanschlagen der ursprünglichen Therapie wirksam gegen CINV sein (Jordan, Voigt et al. 2006).

#### **1.4.5 Leitlinienempfehlungen**

Die 3 großen Verbände, deren Leitlinien international anerkannt werden, sind die „Multinational Association of Supportive Care in Cancer“ (MASCC), die „European Society of Medical Oncology“ (ESMO) (Roila, Molassiotis et al. 2016) und die „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) (Hesketh, Bohlke et al. 2016). Auf nationaler Ebene ist es die S3 Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patienten. Für die HEC-Regime wird eine Triple-Therapie bestehend aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA, Dexamethason und einem NK-1-RA zur optimalen CINV-Prophylaxe in der akuten Phase empfohlen. Für die verzögerte Phase sollten weiterhin Dexamethason und ein NK-1-RA verabreicht werden (Jordan, Gralla et al. 2014). Dieser Standard ist seit Jahren fest etabliert. Bezüglich der MEC-Regime, auf welche in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk gelegt wird, besteht Uneinigkeit zwischen den Leitlinien. Alle empfehlen den Einsatz eines 5-HT<sub>3</sub>-RAs sowie Dexamethason für die akute Phase. MASCC und ESMO schätzen diese Prophylaxe als ausreichend ein, die ASCO jedoch fügt hinzu, dass individuell bei bestimmten Patienten die zusätzliche Gabe eines NK-1-RA erwogen werden kann (Jordan, Gralla et al. 2014). In der verzögerten Phase wird Dexamethason empfohlen. Falls Aprepitant in der akuten Phase verordnet wurde, sollte es

auch in der verzögerten Phase weiter eingenommen werden. Als Alternative kann auch erneut ein 5-HT<sub>3</sub>-RA gegeben werden, außer es handelt sich um Palonosetron, dann genügt die Gabe in der akuten Phase (Jordan, Gralla et al. 2014). Eine Ausnahme im Bereich der MEC-Gruppe bildet Carboplatin, hier ist bereits die Empfehlung zur Triple-Therapie in den internationalen Leitlinien MASCC und ESMO ausgesprochen worden (Roila, Molassiotis et al. 2016). In Deutschland hingegen wurde für die Gabe eines NK-1-RA bei Carboplatintherapie in der S3-Leitlinie eine zurückhaltendere „Kann“-Empfehlung ausgesprochen, das heißt in Deutschland gibt es bisher keine klare Empfehlung zur Gabe der Triple-Therapie bei Carboplatin (Onkologie). Für die gering emetogenen Zytostatika ist ein niedrig dosiertes Steroid ausreichend und für die minimal emetogenen Regime wird keine antiemetische Prophylaxe empfohlen (Jordan, Gralla et al. 2014)

## 2 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es den Stellenwert des NK-1-RA bei MEC-Regimen genauer zu definieren, da die vorliegenden Ergebnisse von Phase III Studien uneinheitlich sind. Bisher liegt die einheitliche Empfehlung bei einer Standardtherapie mit einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und einem Steroid mit Ausnahme von Carboplatin, hier wird bereits die Gabe eines NK-1-RA durch die großen internationalen Leitlinienverbände empfohlen. In der S3 Leitlinie in Deutschland erhält die Triple-Therapie allerdings bei Carboplatin nur eine „Kann-Empfehlung“. Bei den MEC-Chemotherapeutika gestaltet es sich problematisch eine für die ganze Gruppe geltende Empfehlung auszusprechen, aufgrund der relativ weiten Spanne von 90-30% emetogenem Risiko, welches diese Gruppe zusammenfasst. In dieser Arbeit werden sämtliche randomisierten Studien im Bereich der Antiemese bei Gabe von MEC-Regimen metaanalysiert. Es wurden dabei auch die entsprechenden Subgruppenanalysen mit eingeschlossen. Diese Metaanalyse soll als Grundlage für Leitliniengremien gelten, um aus der zusammengefassten Evidenz Empfehlungen abzuleiten.

## 3 Material und Methoden

Im Vorfeld dieser Arbeit wurde an der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ erarbeitet in der Zeit von Januar 2013 bis Dezember 2015. Die Erstellung der Leitlinie wurde von Prof. Dr. med. Karin Jordan und Dr. med. Franziska Jahn koordiniert. Im Rahmen dieser Leitlinie wurden wichtige supportiv-medizinische Themen betrachtet und nach neuester Evidenzlage Therapieempfehlungen erarbeitet. So blieben aber auch nach dieser umfassenden Ausarbeitung Fragen offen bezüglich der Antiemetesprophylaxe innerhalb der MEC-Regime. Daraus ist die Idee erwachsen mit Hilfe dieser Arbeit in Form einer umfassenden Metaanalyse die momentane Forschungssituation zu diesem Thema einzuschätzen und Aussagen über die effektivsten CINV-Prophylaxestrategien unter der Therapie mit MEC-Regimen, treffen zu können.

### 3.1 Literaturrecherche

Zunächst erfolgte eine systematische Literaturrecherche, welche durch Frau Prof. Dr. Jordan und Frau Dr. Jahn koordiniert wurde, mit den Datenbanken CENTRAL (Cochrane Centre Register of Controlled Trials) und Medline durch PubMed. Außerdem wurden die Veröffentlichungen und Referenzangaben für systematische Reviews im Rahmen der Konferenzen der ASCO und ESMO begutachtet. Zeitlich eingegrenzt wurde die Suche von Januar 1990 bis Mai 2016. Es wurden ausschließlich englischsprachige Publikationen gesucht, daher lauteten die Suchwörter: nausea, vomiting, CINV, neurokinin, neurokinin-1-receptor, NK1 receptor antagonist, MK-0869 (Aprepitant), L-754,030 (Aprepitant), CJ-11,974 (Ezlopitant), aprepitant, fosaprepitant, casopitant, ezlopitant, netupitant, rolapitant, emend, ivemend, akynzeo und varubi. Die Gesamtheit der gefundenen Ergebnisse wurde untersucht und bewertet.

### 3.2 Datenextraktion

Aus den ausgewählten Studien wurden die Daten durch Luisa Blättermann extrahiert. Es wurden Tabellen angelegt, um die wichtigsten Daten darzustellen. Die Studien wurden dafür separiert nach ihrem Regime: einmal carboplatinhaltige Regime und andererseits andere MEC- und oxaliplatinhaltige Regime. Zu den extrahierten Daten, die in die Tabellen eigenfügt wurden, gehören:

- Autor und Erscheinungsdatum der Studie
- Anzahl der Teilnehmer

- Getrennt für Interventions- und Kontrollgruppe:
  - Anzahl der Teilnehmer pro Gruppe
  - Behandlungsschema an Tag 1 und den darauffolgenden Tagen mit Wirkstoff, Dosierung und Applikationsweg
- Bezüglich der Outcomes wurden die folgenden Punkte, getrennt je Gruppe erhoben
  - Ausbleiben von Erbrechen in der Gesamtphase (0-120 Stunden nach Chemotherapeutikaapplikation) in Absolutzahlen
  - Risikodifferenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für das Ausbleiben von Erbrechen in der Gesamtphase in Prozent
  - Vollständiges Ansprechen (complete response, kurz: CR) in der akuten, verzögerten und Gesamtphase in Absolutzahlen
  - Das Ausbleiben von Übelkeit in der akuten, verzögerten und Gesamtphase in Absolutzahlen
  - Risikodifferenz für das Ausbleiben von Übelkeit in der Gesamtphase in Prozent
  - Nebenwirkungen in Absolutzahlen: Fatigue, Diarrhoe, Obstipation, Singultus

Die Kontrolle der extrahierten Daten erfolgte durch Frau Prof. Dr. Jordan und Frau Dr. Jahn. Blieben Fragen nach der Kontrolle offen, wurden diese gemeinsam geklärt und eine für alle Beteiligten zufriedenstellende Lösung gefunden. Die Richtigkeit der Randomisierung wurde geprüft, in dem die Art und Weise der Verteilung der Medikamente betrachtet wurde, und überprüft wurde, ob die Ausgangseigenschaften der Teilnehmer in jeder Gruppe ausgeglichen waren.

### 3.3 Klinische Studieneigenschaften

Folgende Eigenschaften beinhalten die aufgenommenen Studien:

Patientenpopulation:

Es wurden nur Studien mit volljährigen männlichen und weiblichen Probanden ( $\geq 18$  Jahre) ausgewählt. Die Patienten unterzogen sich erstmalig einer Chemotherapie zur Behandlung einer malignen Tumorerkrankung. Bezüglich der Tumorentitäten und des Tumorstadiums gab es keine spezifischen Anforderungen. Es handelte sich in der Regel um solide Tumoren, öfter kamen gynäkologische und gastrointestinale Tumoren wie auch Bronchialkarzinome vor. Es wurde allerdings darauf geachtet, ob symptomatische

Hirnmetastasen vorliegen, diese Patienten wurden ausgeschlossen. Denn die Hirnmetastasen können unabhängig von der Chemotherapie ein erhöhtes Risiko für Emesis darstellen.

Chemotherapieregime:

Es wurden ausschließlich MEC-Regime für diese Metaanalyse betrachtet, da hier die Einsatz der NK-1-RA noch fraglich ist und es von Interesse war, herauszufinden in wie weit ein regelmäßiger Einsatz sinnvoll wäre. Es gab Subgruppenanalysen für die carboplatinhaltigen Regime, hierbei wurden komplette Studien eingeschlossen, die Carboplatin eingesetzt haben, aber auch Subgruppen von Studien, die carboplatinhaltige Regime von anderen MEC-Regimen getrennt betrachteten. Ebenso wurde eine eigene Metaanalyse für die oxaliplatinhaltigen Regime durchgeführt. Die anderen Studien wurden unter MEC ohne Carboplatin oder Oxaliplatin zusammengefasst, hier gab es zum Teil keine nähere Angabe bezüglich der eingesetzten Zytostatika oder es wurden andere Vertreter der MEC-Gruppe verabreicht. Es wurde versucht weitestgehend auf Daten bezüglich der Wirksamkeit einer Triple-Therapie, die beim Einsatz von HEC-Regimen inklusive Anthrazyklinen und Cyclophosphamid entstanden, bei der Erstellung der Metaanalyse zu verzichten.

Antiemetika:

Es wurde ein Standardregime bestehend aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und einem Steroid verabreicht. In der Interventionsgruppe wurde zusätzlich ein NK-1-RA verabreicht, währenddessen in der Kontrollgruppe auf den NK-1-RA verzichtet wurde. Stattdessen kam in der Regel ein Placebo zum Einsatz.

In Anlage 1 ist die Evidenztabelle für die ausgewählten Studien dargestellt.

### 3.4 Outcomes

Für die Analyse wurden Outcomes gewählt, die in möglichst allen Studien erhoben wurden, um eine für den Vergleich aussagekräftige Menge an Daten zu erhalten. In der Regel gehörten diese Outcomes zu den primären oder sekundären Endpunkten der Studien. Die Outcomes, die zur Analyse genutzt wurden sind:

- CR, definiert als Anteil der Patienten, die unter der antiemetischen Prophylaxe nicht erbrechen mussten und keine „Rescue-Medikation“ benötigten
- Anteil der Patienten ohne Erbrechen
- Anteil der Patienten ohne signifikante Übelkeit, das heißt mit einem Wert von unter 25 mm auf der visuellen Analogskala (VAS) bei einer Länge von 100 mm

- Anteil der Patienten ohne Übelkeit, das bedeutet mit einem Wert unter 5 mm auf der VAS
- Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen (Fatigue, Obstipation, Diarrhoe, Schluckauf)

Bei allen Outcomes, bis auf die Nebenwirkungen, welche nur für den gesamten Versuchszeitraum betrachtet wurden, wurden alle 3 Phasen berücksichtigt, die akute (0-24 h nach Chemotherapiegabe), verzögerte (25-125 h nach Chemotherapiegabe) und die Gesamtphase (0-120 h nach Chemotherapiegabe). Erfolgten mehrere Zyklen Chemotherapie wurde nur der erste berücksichtigt. In Anlage 1 sind die Outcomes CR, kein Erbrechen, keine signifikante Übelkeit und keine Übelkeit für die Gesamtphase der einzelnen Studien dargestellt, sowohl in Prozenten als auch in Absolutzahlen.

### 3.5 Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Outcomes wurden gepoolt und analysiert mittels des Review Managers 5.3 (RevMan) (RevMan) 2014), welcher durch die Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellt wurde. Die Ergebnisse wurden entsprechend der PRISMA-Leitlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) dargestellt (Liberati, Altman et al. 2009). Sie wurden als gepoolte Odds Ratios (ORs) in Form von Forest Plots, welche mit dem RevMan erstellt wurden, veranschaulicht. Neben den ORs wurden auch mit Hilfe des RevMan die absoluten Risikodifferenzen (RD) für die einzelnen Outcomes kalkuliert in einem Konfidenzintervall (KI) von 95% und in Tabellenform (Tabelle 3) präsentiert. Dabei kann laut den Leitlinien (MASCC/ ESMO) ab einer absoluten Risikodifferenz von 10 %, mit der das Risiko für CINV gesenkt werden konnte durch die Intervention, im Vergleich zur Kontrollgruppe, davon ausgegangen werden, dass ein ausreichend positiver Effekt durch die Therapie erzielt wurde und daraufhin eine Empfehlung des jeweiligen Medikaments ermöglicht werden kann (Roila, Herrstedt et al. 2010).

#### 3.5.1 Metaanalyse

Die unter 3.3 aufgelisteten Outcomes der einzelnen Studien wurden in Form von ORs in Forest Plots gepoolt und veranschaulicht. Es wurden hierfür, neben einer die Gesamtheit der Studien umfassenden Analyse, getrennte Analysen durchgeführt für die carboplatin- und oxaliplatinhaltigen Regime, sowie für die Studien, die MEC-Regime nutzten, ohne Carboplatin oder Oxaliplatin. Die Forest Plots stellen die ORs in Form von blau gefärbten Quadraten dar. Waagrecht durch die Quadrate verlaufende Linien bilden das 95%-ige KI des OR ab. Die 1 auf der X-Achse, als vertikale Linie verdeutlicht, ist die sogenannte „Kein-Effekt-Linie“, das heißt sollte ein Quadrat auf dieser Linie liegen, dann gibt es keinen Unterschied zwischen dem Effekt der Therapie auf das Outcome sowohl in der Kontroll-



als auch der Interventionsgruppe. In anderen Worten macht es in diesem Fall keinen Unterschied bezüglich des Effekts, ob der Patient die Therapie der Kontrollgruppe oder die der Interventionsgruppe erhält. Wenn das KI des OR die 1 schneidet, dann ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Liegt das Quadrat dagegen links der 1, dann ist der Effekt auf das Outcome in der Kontrollgruppe größer. Liegt das Quadrat dagegen rechts der 1, profitieren die Patienten in der Interventionsgruppe mehr von ihrer Therapie als die der Kontrollgruppe. Die Quadrate haben abhängig von der Wichtung der Studie eine entsprechende Größe. Je größer das Quadrat, desto höher wurde die Studie gewichtet. Die Wichtung ist auch als genaue Prozentzahl in der Spalte „Weight“ im Forest Plot ablesbar. Die Wichtung ist unter anderem abhängig von der Probandenzahl der Studie. Die gepoolten Daten werden als schwarze Raute dargestellt. Hier gelten die gleichen Bestimmungen bezüglich der Lage zur 1, wie bei den einzelnen ORs. Das KI der gepoolten Daten entspricht den linken und rechten äußeren Punkten der Raute. Um möglichen Schwankungen von Variablen zwischen den Studien, wie beispielsweise der Patientenzahl, in der Analyse gerecht zu werden, wurde sich für das „random effects-Modell“ entschieden. Dieses geht von einer Verteilung der Effekte aus, die durch Zufallsvariabilität und einer Variabilität zwischen den einzelnen Studien bedingt wird und nicht nur von Variationen, die innerhalb einer Studie existieren können. Daher werden die kleineren Studien hier höher gewichtet bei der Schätzung des Gesamteffekts (Borenstein, Hedges et al. 2010). Dadurch kann bei den kleineren Studien ein Publikationsbias oder eine mindere Studienqualität leichter erkannt und konservativer eingeschätzt werden. Für die Gewichtung der einzelnen Outcomes der Studien und der gepoolten Ergebnisse wurde das Mantel-Haenszel-Modell genutzt. Dieses kann auch effektiv für eine größere Anzahl kleinerer Studien eingesetzt werden (Greenland and Robins 1985). Die Forest Plots sind bedingt des Programms RevMan in englischer Sprache dargestellt.

### 3.5.2 Statistische Heterogenität

Der Begriff Heterogenität beschreibt die Variabilität der Effekte zwischen den Studien beispielsweise innerhalb einer Metaanalyse. Es wird zwischen der klinischen Heterogenität, welche sich auf Eigenschaften der Studien bezieht, wie Art der Studienpopulation, der Intervention oder der Outcomes und der statistischen Heterogenität unterschieden. Die statistische Heterogenität dagegen beinhaltet die Unterschiede im Studiendesign wie auch der Qualität der Studien. Die statistische Heterogenität wurde mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und des  $I^2$ -Tests bestimmt. Der  $I^2$ -Wert, welcher mathematisch vom  $\chi^2$ -Test ableitbar ist, entspricht dem Anteil der Variabilität der Ergebnisse, der sich durch die statistische Heterogenität zwischen den Studien ergibt. (Higgins and Thompson 2002).  $I^2$  kann Werte zwischen 0 und 100 % annehmen. Ein  $I^2$ -

Wert von 0% besagt, dass die Unterschiede in den Ergebnissen rein zufallsbedingt sind. Wohingegen bei einem Wert von 100% für  $I^2$  davon ausgegangen werden kann, dass die Variabilität innerhalb der Ergebnisse von den Unterschieden zwischen den Studien bedingt werden. Je größer also der  $I^2$ -Wert ausfällt, desto höher ist der Grad der Heterogenität der Metaanalyse. Es wird eine Einteilung wie folgt vorgenommen:  $I^2=0\%$  entspricht keiner Heterogenität,  $I^2=25\%$  entspricht geringer Heterogenität,  $I^2=50\%$  entspricht mittlerer Heterogenität und  $I^2=75\%$  entspricht hoher Heterogenität. Aufgrund der besseren Anschaulichkeit wurde in der Ergebnisauswertung vor allem auf den  $I^2$ -Wert Bezug genommen.  $I^2$  stellt einen nützlichen Faktor dar, der den Einfluss der statistischen Heterogenität effektiv beschreiben kann (Higgins and Thompson 2002). Bezüglich Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse wurden p-Werte erhoben. Die p-Werte kamen durch zweiseitige Versionen des  $\chi^2$ - und  $I^2$ -Tests zustande. Dabei wird ein p-Wert von  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

Es folgt die Präsentation der Ergebnisse der Literaturrecherche in Form eines Prismas sowie Analysen der entsprechenden ORs in den jeweiligen Phasen, sowohl für alle Studien gesamt als auch getrennt nach den bereits erwähnten Subgruppen: carboplatinhaltige, oxaliplatinhaltige Regime und MEC ohne Carbo- und Oxaliplatin. Die ORs sind in den Forest Plots grafisch dargestellt und die RD in Tabelle 3 aufgelistet. Die unerwünschten Nebenwirkungen werden in einem eigenen Abschnitt betrachtet.

### 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 624 Artikel gefunden, darunter Volltextartikel wie auch Abstracts, bei denen NK-1-RAs als antiemetische Therapie eingesetzt wurden. Davon kamen 41 Veröffentlichungen in die nähere Auswahl und wurden auf ihre Eignung geprüft. Es wurden dann 12 Volltextartikel und 5 Subgruppenanalysen ausgewählt, die den Anforderungen entsprachen. Kriterien für die Auswahl der Artikel waren neben der englischen Sprache, dass es sich um kontrollierte, randomisierte Studien handelte. Das gemeinsame Ziel der Studien sollte sein, herauszufinden wie effektiv der Einsatz einer Triple-Therapie bei MEC-Regimen ist. 26 Veröffentlichungen wurden verworfen. Der Selektionsprozess wird in Abbildung 1 als Prisma dargestellt.

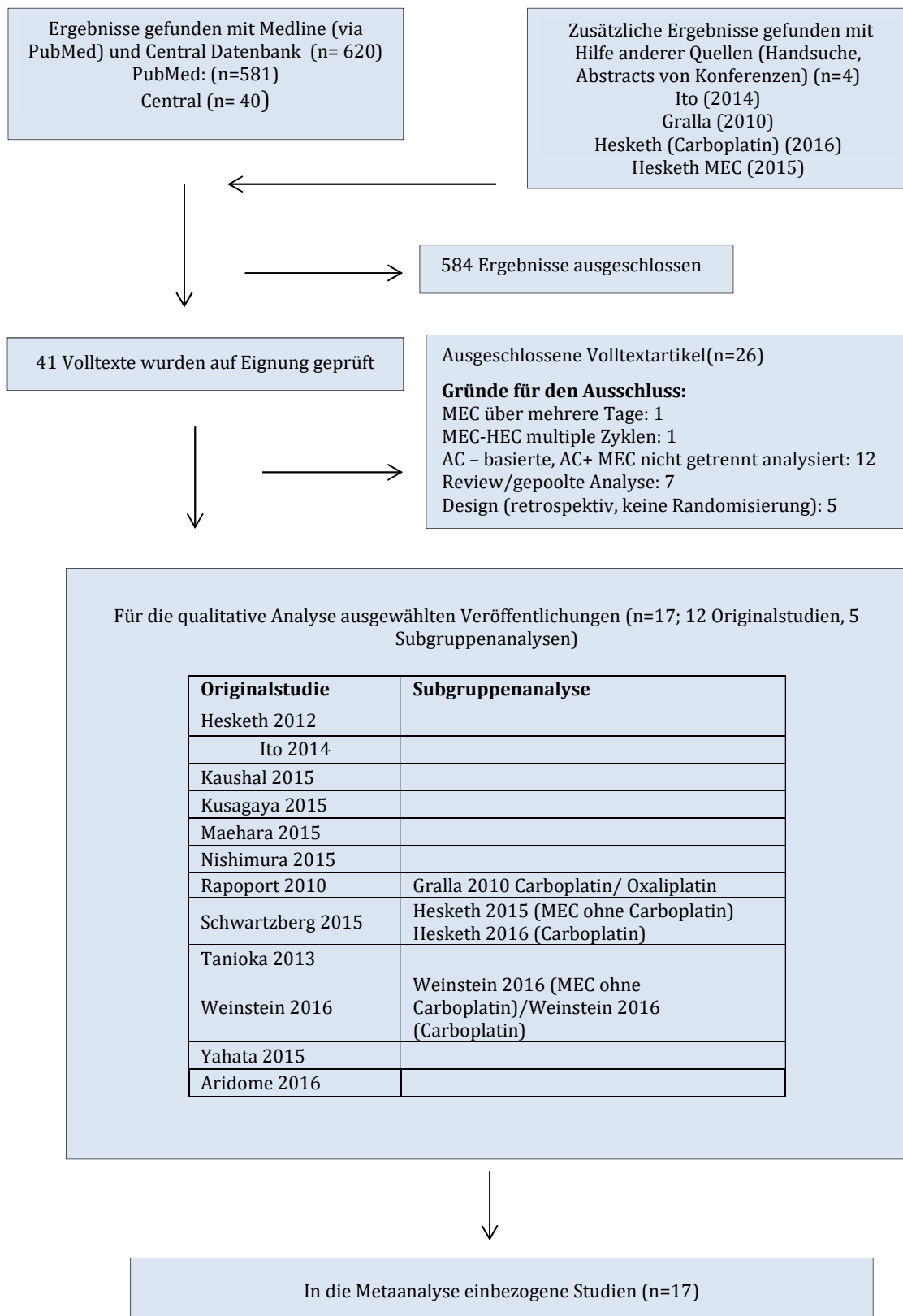


Abbildung 1: Prisma zur Veranschaulichung der Literaturrecherche; AC anthracyclin- und cyclophosphamidhaltige Chemotherapie, HEC hoch emetogene Chemotherapie, MEC moderat emetogene Chemotherapie

## 4.2 Ergebnisse der Analyse aller MEC-Regime (inklusive Carboplatin und Oxaliplatin)

Für die Metaanalyse aller Studien wurden 11 Originalstudien (Rapoport, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Kaushal, Atri et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) eingeschlossen und 2 Subgruppenanalysen (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016), somit insgesamt 13 Quellen. Es wurde die Originalstudie von Rapoport et al. betrachtet, die die Ergebnisse der MEC-Regime wie auch die oxaliplatin- und carboplatinhaltigen Regime zusammenfasst, die alleinstehend in der Publikation von Gralla et al. (Gralla, Jordan et al. 2010) dargestellt werden.

### 4.2.1 Complete Response

Für die Metaanalyse der CR in allen Phasen konnten 12 Veröffentlichungen (Rapoport, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) eingesetzt werden. Dabei wurde eine Studienpopulation von 3872 Patienten betrachtet. Sowohl in der akuten Phase (OR=1,62 (95 % KI=1,26-2,08);  $p=0.0001$ ;  $I^2=0$  %) (Abb. 2) als auch in der verzögerten Phase (OR=1,60 (95 % KI=1,38-1,87;  $p<0.00001$ ;  $I^2=2$  %) (Abb. 3) und in der Gesamtphase (OR=1,63 (95 % KI=1,40-1,90,  $p<0.00001$ ;  $I^2=2$  %) (Abb. 4) konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden, welches für den Einsatz eines NK-1-RA spricht. Hinsichtlich der absoluten RD zeigten sich folgende Ergebnisse: in der akuten Phase 3 % (95 % KI=0 %-5 %), in der verzögerten Phase 9 % (95 % KI=5 %-13 %) und in der Gesamtphase 10 % (95 % KI=6 %-15 %) (Tabelle 3). Die  $I^2$ -Werte zeigen keine auffällige statistische Heterogenität.

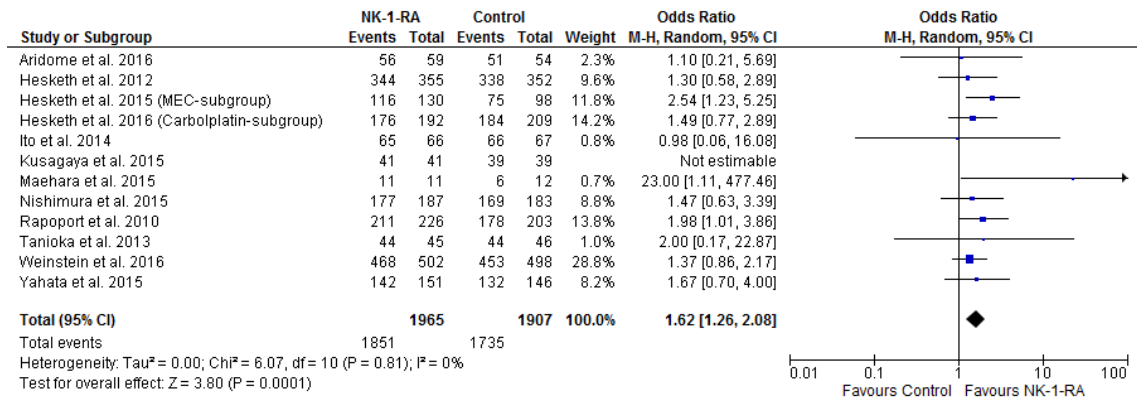


Abbildung 2: ORs für CR in der akuten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

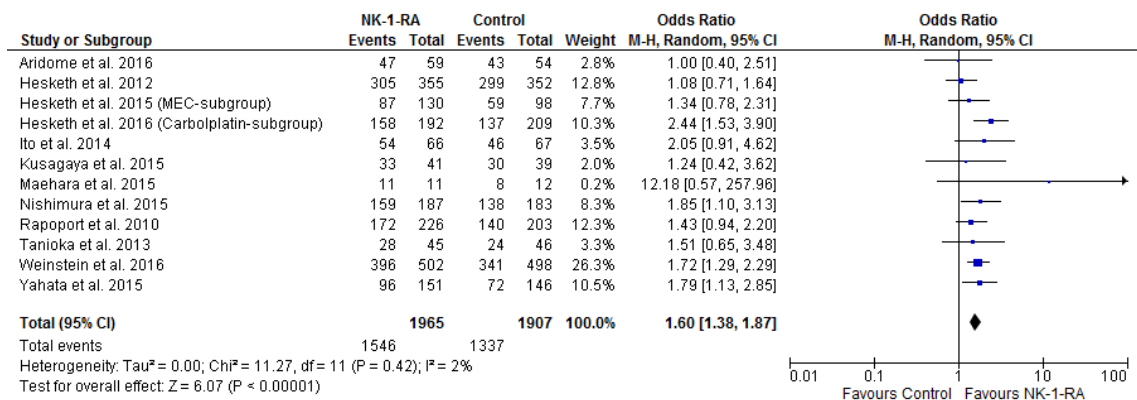


Abbildung 3: ORs für CR in der verzögerten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

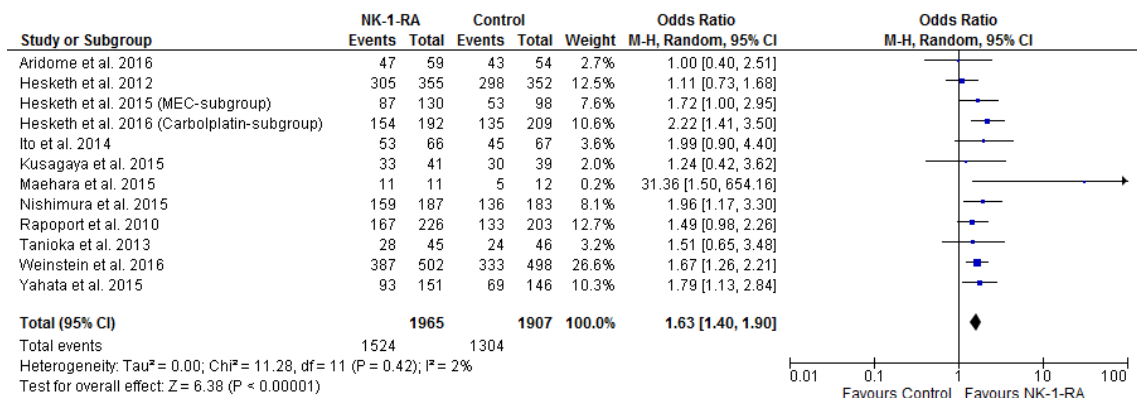


Abbildung 4: ORs für CR in der Gesamtphase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

Abbildungen 2-4: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.2.2 Kein Erbrechen

Es konnten 9 Studien (Rapoport, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kaushal, Atri et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) einbezogen werden in die Analyse für die akute und verzögerte Phase mit 3605 Patienten und 9 Studien (Rapoport, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kaushal, Atri et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) mit 3583 Patienten wurden für die Gesamtphase betrachtet. Es zeigten sich für die akute Phase (OR=1,90 (95 % KI=1,41-2,55);  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 0$  %) (Abb. 5), die verzögerte Phase (OR=2,05 (95 % KI 1,58-2,65);  $p < 0.00001$ ;  $I^2 = 44$  %) (Abb. 6) und die Gesamtphase (OR=2,12 (95 % KI 1,64-2,75,  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 45$  %) (Abb. 7) statistisch signifikante Ergebnisse, zugunsten des NK-1-RA. Die absoluten RD betragen 3 % (95 % KI=1 %-5 %) in der akuten Phase, 11 % (95 % KI=6 %-15 %) in der verzögerten und 12 % (95 % KI=7 %-17 %) in der Gesamtphase (Tabelle 3). Damit konnten in der verzögerten und der Gesamtphase RD-Werte über 10 % erreicht werden. Allerdings gab es auch in diesen beiden Phasen im niedrigen Bereich erhöhte Werte für die statistische Heterogenität.

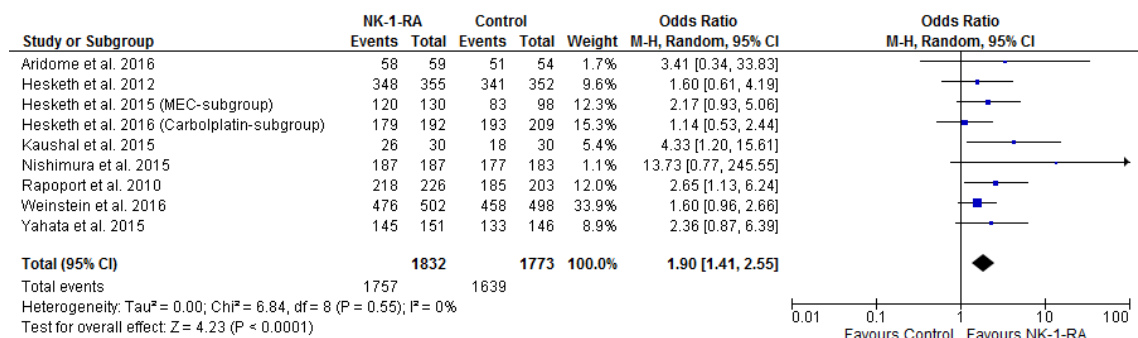


Abbildung 5: ORs für kein Erbrechen in der akuten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

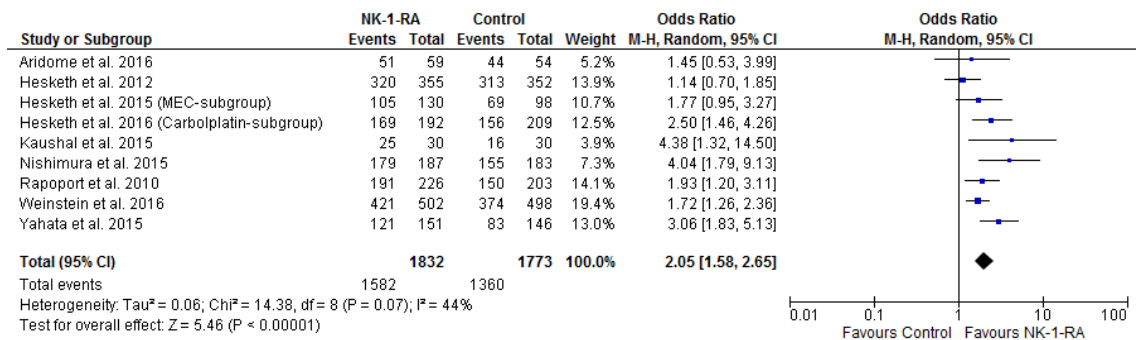


Abbildung 6: ORs für kein Erbrechen in der verzögerten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

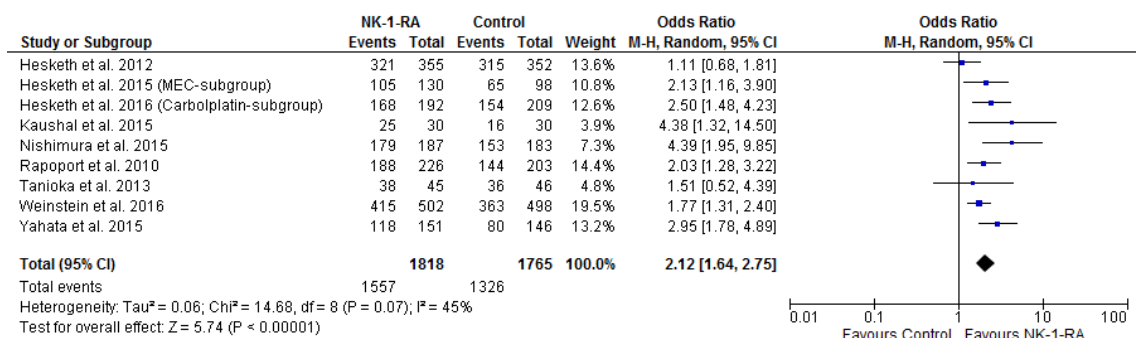


Abbildung 7: ORs für kein Erbrechen in der Gesamtphase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)  
 Abbildungen 5-7: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.2.3 Keine signifikante Übelkeit

Insgesamt 5 Studien (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016) mit 1409 Patienten stellten Daten für die Metaanalyse des Outcomes „keine signifikante Übelkeit“ zur Verfügung in der akuten und verzögerten Phase. Für die Gesamtphase taten dies 7 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) mit 3094 Patienten. In der akuten Phase (OR=1,00 (95 % KI=0,62-1,60); p=0,99; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 8) zeigt sich kein Unterschied zwischen dem Effekt der NK-1-RA-Therapie und der Standardtherapie. Dagegen zeichneten sich in der verzögerten Phase (OR=1,58 (95 % KI=1,20-2,07); p=0,001; I<sup>2</sup>= 0%) (Abb. 9) und in der Gesamtphase (OR=1,39 (95 % KI=1,11-1,75); p=0,004; I<sup>2</sup>= 34 %) (Abb. 10) Ergebnisse ab, die einen Vorteil im Einsatz des NK-1-RA sehen.



Hinsichtlich der absoluten RD wurden folgende Ergebnisse ermittelt: für die akute Phase 1 % (95 % KI=-1 %-3 %), die verzögerte Phase 7 % (95 % KI=3 %-11 %) und für die Gesamtphase 5 % (95 % KI=2 %-9 %) (Tabelle 3). Somit erreichten die absoluten RD nicht den Richtwert von 10 %. Nur in der Analyse der Gesamtphase ergab sich für I<sup>2</sup> ein gering erhöhter Wert mit 32 %.

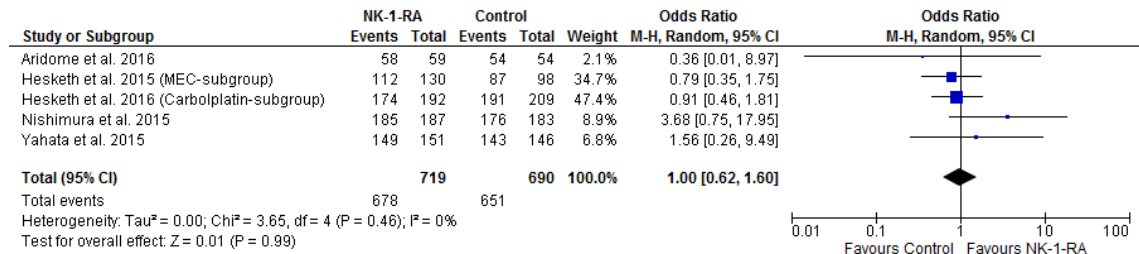


Abbildung 8: ORs für keine signifikante Übelkeit in der akuten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

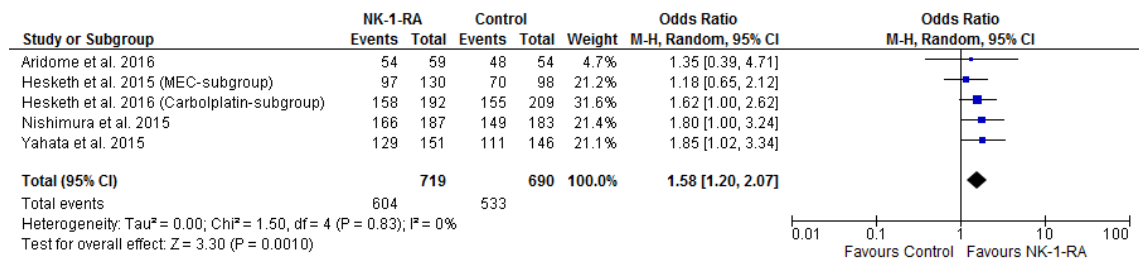


Abbildung 9: ORs für keine signifikante Übelkeit in der verzögerten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

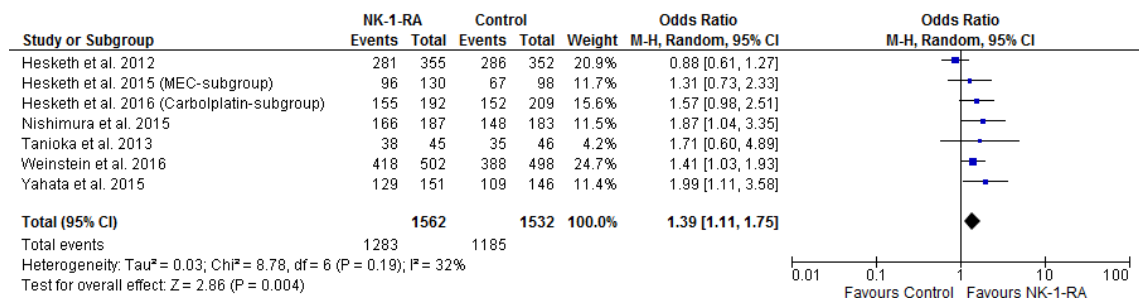


Abbildung 10: ORs für keine signifikante Übelkeit in der Gesamtphase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/Oxaliplatin)

Abbildungen 8-10: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.2.4 Keine Übelkeit

Es konnten 9 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kaushal, Atri et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016) eingeschlossen werden für die Analyse des Outcomes "keine Übelkeit" in der akuten und verzögerten Phase, dabei betrug die Patientenzahl insgesamt 2332. Für die Gesamtphase lieferten 10 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kaushal, Atri et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) mit 3310 Patienten Daten für die Analyse. In der akuten Phase (OR=1,10 (95 % KI=0,79-1,54); p=0,56; I<sup>2</sup>=42 %) (Abb. 11) und in der verzögerten Phase (OR=1,36 (95 % KI=0,96-1,93); p=0,09; I<sup>2</sup> =71 %) (Abb. 12) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Effekt der Standardtherapie und der Therapie mit einem NK-1-RA. In der Gesamtphase (OR=1,34 (95 % KI=1,02-1,76), p=0,04; I<sup>2</sup>= 66 %) (Abb. 13) jedoch konnte ein knapp statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden. Die absolute RD in der akuten Phase betrug 2 % (95 % KI=-3 %-8 %), in der verzögerten Phase 4 % (95 % KI=-0 %-8 %) und in der Gesamtphase 11 % (95 % KI=2 %-19 %). Damit zeigt sich für die Gesamtphase eine absolute RD von über 10 % (Tabelle 3), also ein Ergebnis zugunsten des NK-1-RA. Allerdings wurden mittlere bis nahezu hohe Werte für die statistische Heterogenität erreicht.

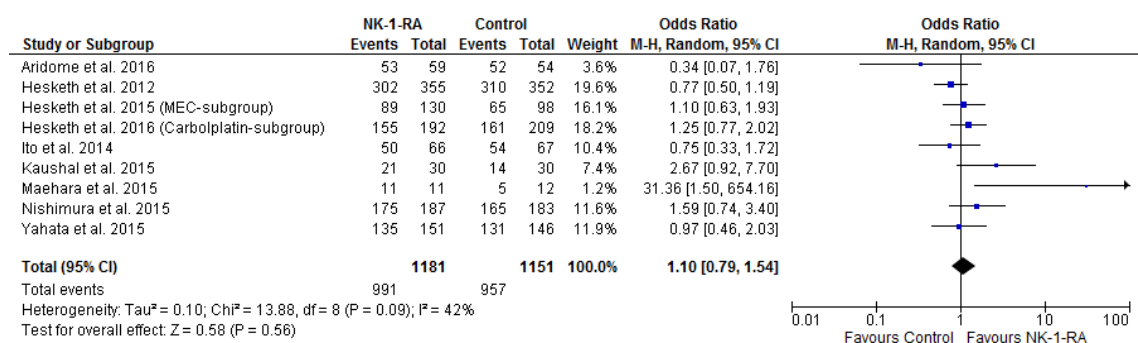


Abbildung 11: ORs für keine Übelkeit in der akuten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

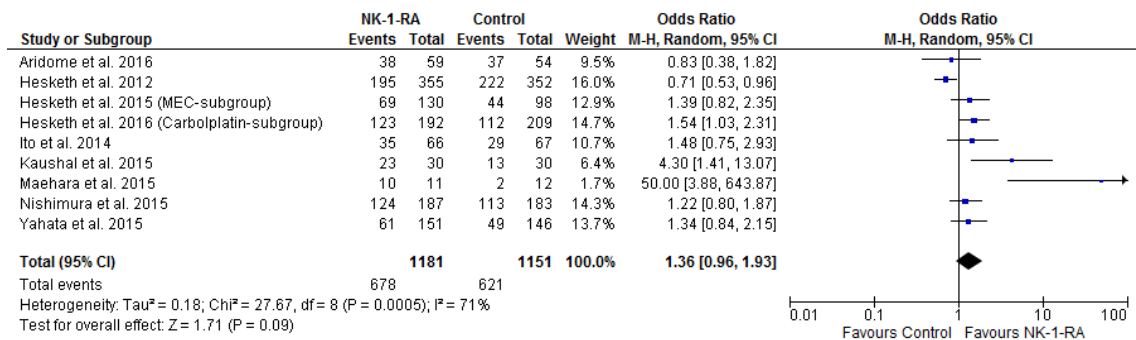


Abbildung 12: ORs für keine Übelkeit in der verzögerten Phase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

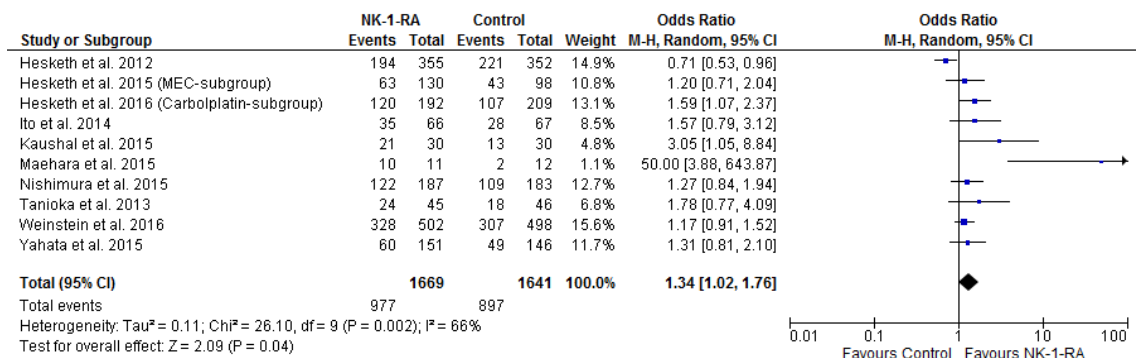


Abbildung 13: ORs für keine Übelkeit in der Gesamtphase für alle MEC-Regime (inklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)  
 Abbildungen 11-13: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

### 4.3 Ergebnisse der Analyse der carboplatinhaltigen Regime

Für die Metaanalyse der Outcomes in carboplatinhaltigen Regimen konnten Daten aus 9 Studien (Gralla, Jordan et al. 2010, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Kaushal, Atri et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) untersucht werden, dabei wurden insgesamt 1790 Patienten überwacht. Es wurden in 3 Quellen (Gralla, Jordan et al. 2010, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) Subgruppenanalysen von größer angelegten Studien betrachtet, in denen neben carboplatinhaltigen Regimen auch andere MEC-Regime eingesetzt wurden. Es wurden dann für die jeweiligen Zytostatika separate Ergebnisse präsentiert, die für diese Analyse eingesetzt werden konnten.

### 4.3.1 Complete Response

Für die Metaanalyse der CR in carboplatinhaltigen Regimen in allen Phasen lieferten 7 Studien (Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Kusagaya, Inui et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) Daten. Dabei betrug die Gesamtzahl der Patienten 1538. In der akuten Phase (OR=1,60 (95 % KI=1,06-2,40); p=0,02; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 14), der verzögerten Phase (OR=2,25 (95 % KI=1,70-2,98); p<0,00001; I<sup>2</sup>=22 %) (Abb. 15) wie auch in der Gesamtphase (OR=1,96 (95 % KI=1,57-2,45); p<0,00001; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 16) zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis, welches einen positiven Effekt des NK-1-RA unterstreicht. Die absolute RD betrug in der akuten Phase 2 % (95 % KI=-1 %-6 %), in der verzögerten Phase 17 % (95 % KI=13 %-21 %) und in der Gesamtphase 15 % (95 % KI=9 %-22 %) (Tabelle 3), damit wurde in der verzögerten und in der Gesamtphase eine absolute RD von über 10 % erreicht durch die Gabe eines NK-1-RA. Die statistische Heterogenität zeigt sich für diese Metaanalyse als nicht erhöht.

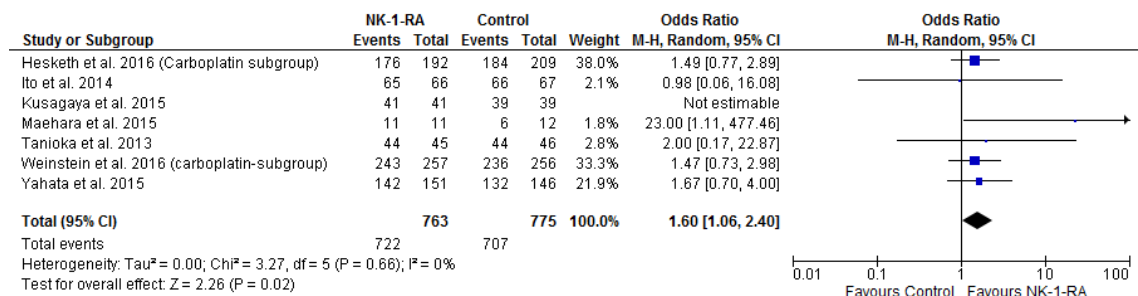


Abbildung 14: CR in der akuten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

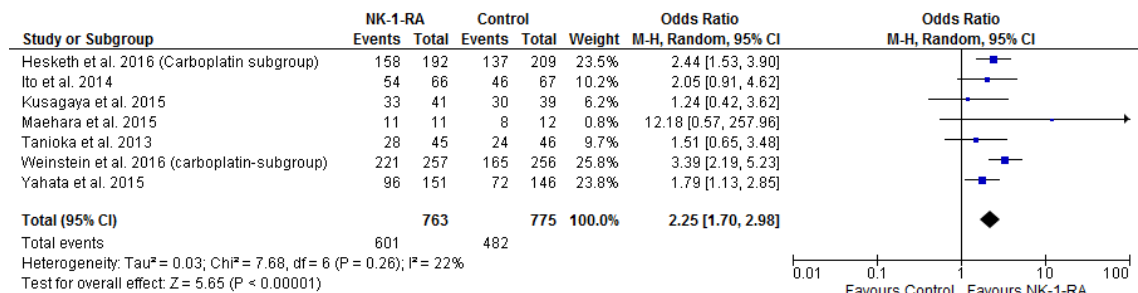


Abbildung 15: CR in der verzögerten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

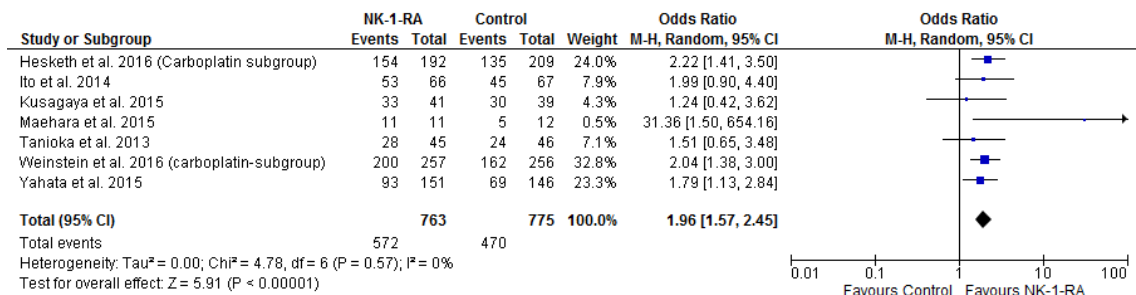


Abbildung 16: CR in der Gesamtphase bei carboplatinhaltigen Regimen  
 Abbildungen 14-16: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

### 4.3.2 Kein Erbrechen

Bezüglich des Outcomes „kein Erbrechen“ wurden für die akute und verzögerte Phase 3 Studien (Kaushal, Atri et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016) mit 758 Patienten eingeschlossen. Fünf Studien (Gralla, Jordan et al. 2010, Tanioka, Kitao et al. 2013, Kaushal, Atri et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016) mit 1041 Patienten konnten für die Analyse der Gesamtphase untersucht werden. In der akuten Phase (OR=1,99 (95 % KI=0,94-4,22); p=0,07; I<sup>2</sup>=42 %) (Abb. 17) konnte noch kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden. Dafür konnten statistisch signifikante Ergebnisse allerdings in der verzögerten Phase (OR=2,89 (95 % KI=2,02-4,12); p<0,00001; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 18) und in der Gesamtphase (OR=2,60 (95 % KI=1,93-3,51, p<0,00001; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 19) erreicht werden, alle zugunsten eines NK-1-RA. Bezüglich der absoluten RD für dieses Outcome konnte in der akuten Phase ein Wert von 5 % (95 % KI=-2 %-13 %) ermittelt werden, sowie 19 % (95 % KI=10 %-28 %) in der verzögerten und 16% (95 % KI=10 %-23 %) in der Gesamtphase (Tabelle 3). Wie schon beim Outcome CR wurde in der verzögerten Phase und der Gesamtphase die 10 %-Schwelle überschritten. In der akuten Phase zeigte sich eine geringgradige statistische Heterogenität, jedoch nicht in den beiden anderen Phasen.

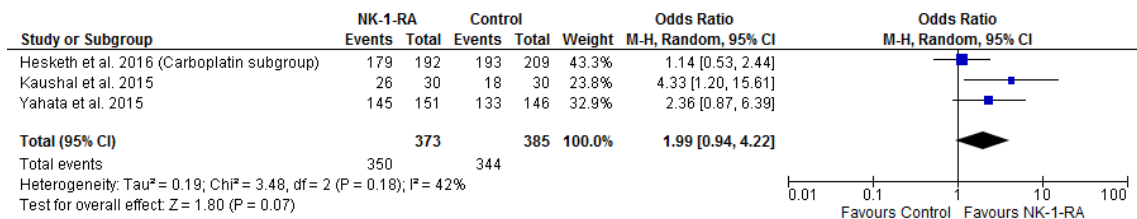


Abbildung 17: kein Erbrechen in der akuten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

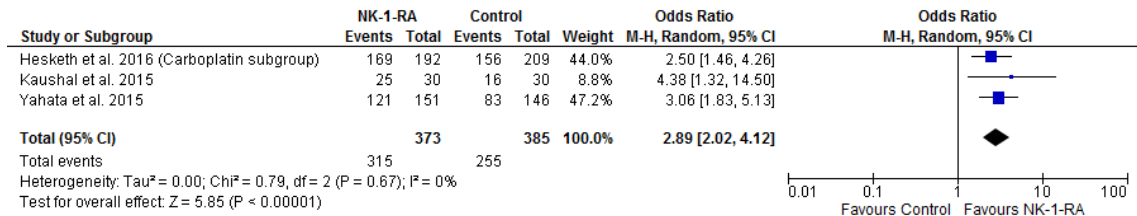


Abbildung 18: kein Erbrechen in der verzögerten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

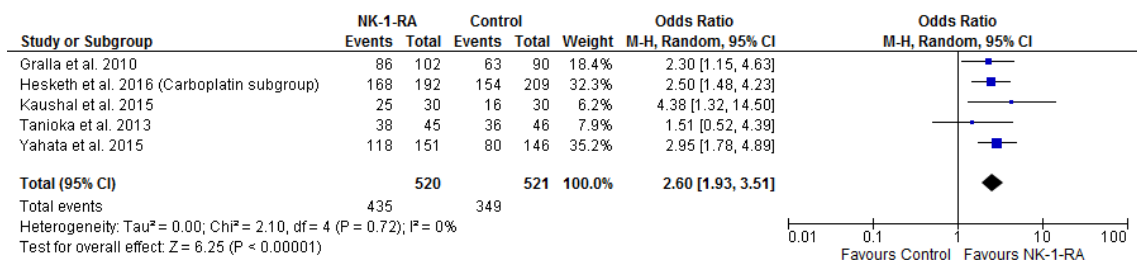


Abbildung 19: kein Erbrechen in der Gesamtphase bei carboplatinhaltigen Regimen  
Abbildungen 17-19: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

### 4.3.3 Keine signifikante Übelkeit

Eine Analyse des Outcomes „keine signifikante Übelkeit“ war bei carboplatinhaltigen Regimen in der akuten und verzögerten Phase mit 2 Studien (Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016) und in der Gesamtphase mit 3 Studien (Tanioka, Kitao et al. 2013, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016) möglich. Dabei waren 698 beziehungsweise 789 Patienten beteiligt. In der akuten Phase (OR=0,98 (95 % KI=0,51-1,85); p=0,94; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 20) zeigte der NK-1-RA noch nicht den stärkeren Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings in der verzögerten Phase (OR=1,71 (95 % KI=1,17-2,48); p=0,005; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 21) und in der Gesamtphase (OR=1,72 (95 % KI=1,22-2,43); p=0,002; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 22) war das statistisch signifikante Ergebnis auf Seiten des NK-1-RA. Die absolute RD wurde in der akuten Phase auf 0 % (95 % KI=-2 %-3 %), in der verzögerten Phase auf 9 % (95 % KI=3 %-15 %) und in der

Gesamtphase auf 9 % (95 % KI=3 %-15 %) bestimmt (Tabelle 3). Die 10 % -Grenze konnte somit also nicht erreicht werden. Bezüglich der statistischen Heterogenität zeigten sich in dieser Metaanalyse keine Auffälligkeiten.

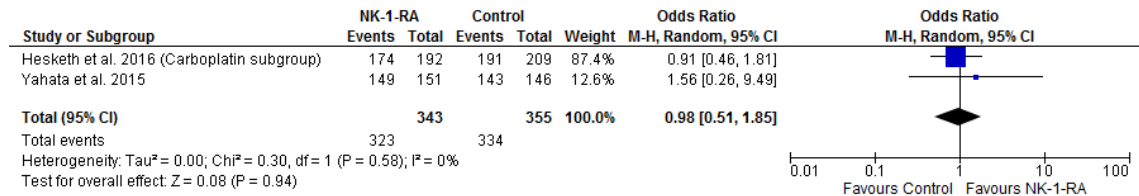


Abbildung 20: ORs für keine signifikante Übelkeit in der akuten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

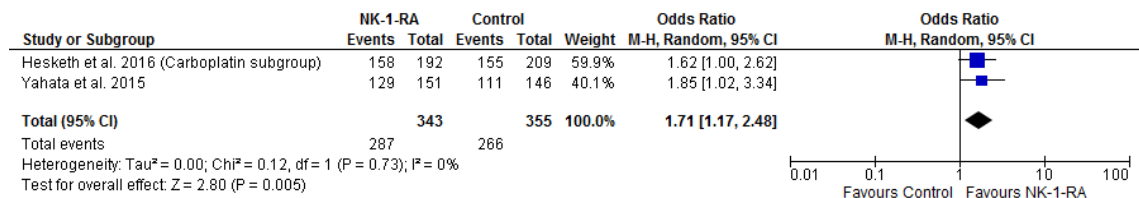


Abbildung 21: ORs für keine signifikante Übelkeit in der verzögerten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

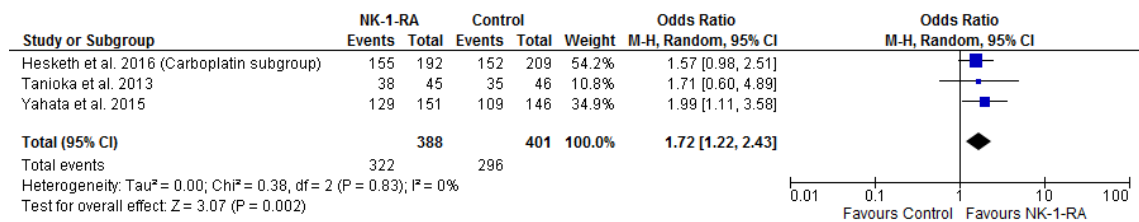


Abbildung 22: ORs für keine signifikante Übelkeit in der Gesamtphase bei carboplatinhaltigen Regimen

Abbildungen 20-22: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.3.4 Keine Übelkeit

Insgesamt 5 Studien (Ito, Karayama et al. 2014, Kaushal, Atri et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016) mit 914 Patienten ermöglichten eine Analyse des Outcomes keine Übelkeit in der akuten und verzögerten Phase und 6 Studien (Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Kaushal, Atri et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al.

2016) mit 1005 Patienten konnten für die Gesamtphase herangezogen werden. In der akuten Phase (OR=1,32 (95 % KI=0,75-2,33); p=0,33; I<sup>2</sup>=52 %) (Abb. 23) zeigte sich noch kein statistisch signifikantes Ergebnis. Dafür demonstrierten die Ergebnisse in der verzögerten Phase (OR=1,93 (95 % KI=1,14-3,25); p=0,01; I<sup>2</sup>=62 %) (Abb. 24) sowie in der Gesamtphase (OR=1,77 (95 % KI=1,19-2,36); p=0,004; I<sup>2</sup>=45 %) (Abb. 25) einen Vorteil des NK-1-RA im Vergleich zur Standardtherapie in Bezug auf die Prophylaxe der Übelkeit. Die absolute RD betrug in der akuten Phase 10 % (95 % KI=-3 %-22 %), in der verzögerten Phase 23 % (95 % KI=6 %- 40 %) und in der Gesamtphase 21 % (95 % KI=7 %-35 %) (Tabelle 3). Wobei die Werte der verzögerten und der Gesamtphase die festgelegten 10 % als Wirksamkeitsgrenze überschritten. In dieser Metaanalyse zeigten sich geringe bis mittlere Werte für die statistische Heterogenität.

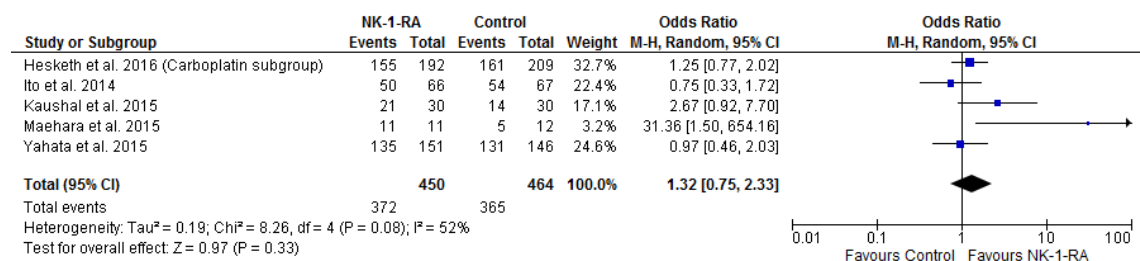


Abbildung 23: ORs für keine Übelkeit in der akuten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen

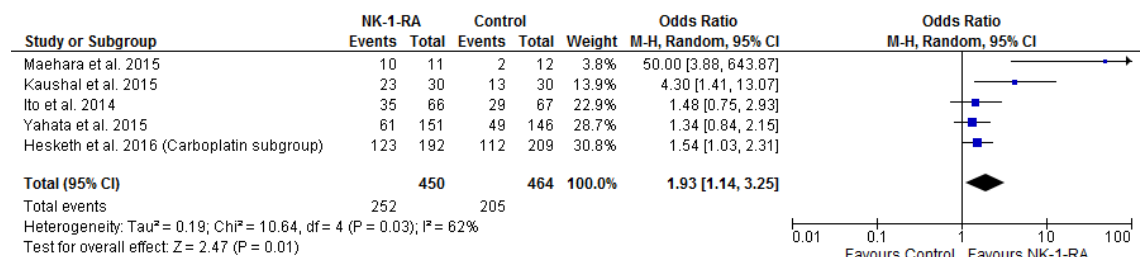


Abbildung 24: ORs für keine Übelkeit in der verzögerten Phase bei carboplatinhaltigen Regimen



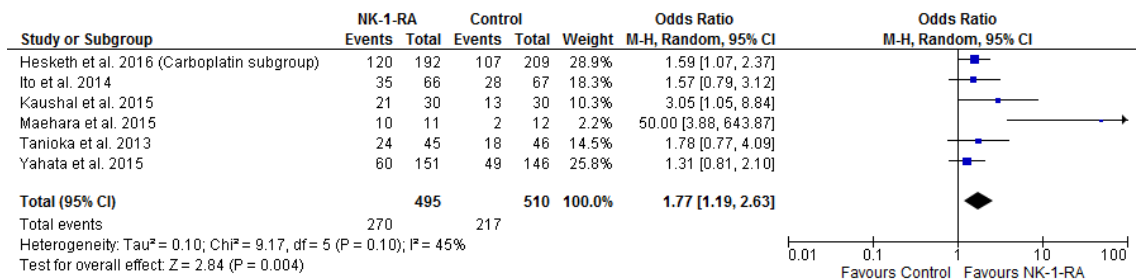


Abbildung 25: ORs für keine Übelkeit in der Gesamtphase bei carboplatinhaltigen Regimen  
Abbildungen 23-25: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-  
Rezeptorantagonist

#### 4.4 Ergebnisse der Analyse der oxaliplatinhaltigen Regime

Der Effekt eines NK-1-RA bei oxaliplatinbasierten Regimen wurde in 4 Studien überprüft (Gralla, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016). Wobei Gralla et al. eine Subgruppenanalyse der Daten aus der Studie von Rapoport et al. (Rapoport, Jordan et al. 2010) darstellt. Insgesamt nahmen 1344 Patienten an diesen Studien teil.

##### 4.4.1 Complete Response

Ergebnisse für das Outcome CR in allen 3 Phasen lieferten 3 der 4 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016) mit einer Gesamtzahl von 1190 Patienten. Sowohl in der akuten Phase (OR=1,34 (95% KI= 0,78-2,32); p=0,29; I<sup>2</sup>=0 %)(Abb. 26) wie auch in der verzögerten Phase (OR=1,30 (95 % KI= 0,88-1,91); p=0,18; I<sup>2</sup>=29 %) (Abb. 27) und in der Gesamtphase mit einem OR von 1,34 (95 % KI= 0,88-2,04), einem p-Wert von 0,17 und einem I<sup>2</sup> von 39 % (Abb. 28) konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden, das den Einsatz des NK-1-RA bei oxaliplatinhaltigen Regimen bezüglich des Outcomes CR befürworten würde. Die absolute RD in der akuten Phase betrug 1 % (95 % KI=-1-3), in der verzögerten Phase 4 % (95 % KI=-2-10) und in der Gesamtphase ebenfalls 4 % (95 % KI=-3-11) (Tabelle 3). Mit I<sup>2</sup>-Werten von 29 % und 39 % für die verzögerte Phase beziehungsweise Gesamtphase liegt eine geringe statistische Heterogenität vor, die das Zusammenfassen der Studien in der Metaanalyse noch ermöglicht.

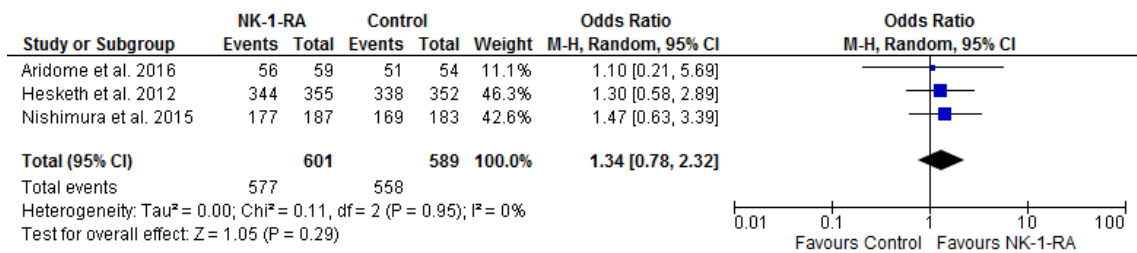


Abbildung 26: CR in der akuten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

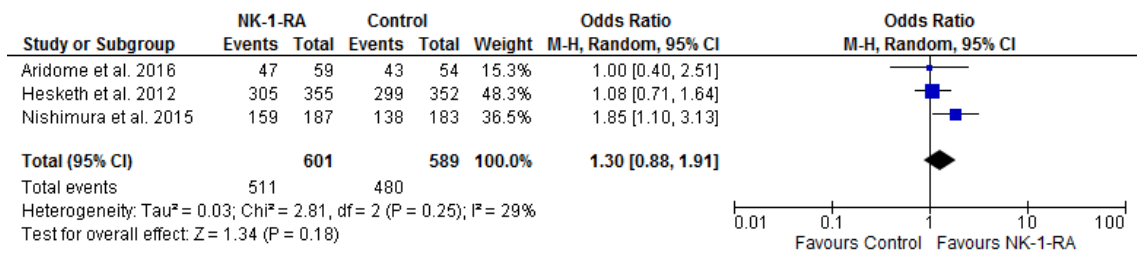


Abbildung 27: CR in der verzögerten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

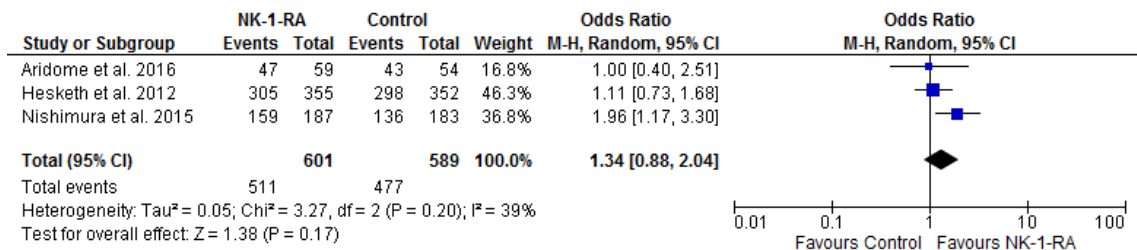


Abbildung 28: CR in der Gesamtphase bei oxaliplatinhaltigen Regimen  
Abbildungen 26-28: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten

#### 4.4.2 Kein Erbrechen

Bezüglich des Ausbleibens von Erbrechen in der Gesamtphase konnten 3 Studien (Gralla, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015) mit insgesamt 1231 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. In der akuten und verzögerten Phase konnten ebenfalls 3 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016) zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Die Gesamtzahl der Patienten beträgt in diesem Fall 1190. In der Metaanalyse für die akute Phase (OR: 2,33 (95 % KI= 0,86-6,32); p=0,12; I<sup>2</sup>=11 %) (Abb. 29) und die verzögerte Phase (OR=1,83 (95 % KI=0,81-4,10); p=0,15; I<sup>2</sup>=71 %) (Abb. 30) wurde kein statistisch signifikanter Einfluss des NK-1-RA auf das Auftreten des chemotherapie-induzierten Erbrechens festgestellt. Auch in der Analyse der Gesamtphase (OR=1,87 (95 %

KI=0,84-4,16);  $p=0,12$ ;  $I^2=76\%$ ) (Abb. 31) wurde statistische Signifikanz nicht erreicht. Der NK-1-RA zeigt hier also keine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie in der Behandlung der Emesis. Die absolute RD in der akuten Phase betrug 2 % (95 % KI=0 %-4 %), in der verzögerten Phase 6 % (95 % KI=-2 %-13 %) und in der Gesamtphase ebenfalls 6 % (95 % KI=-2 %-15 %) (Tabelle 3). Die hohen Werte der statistischen Heterogenität für die Metaanalysen in der verzögerten und vor allem Gesamtphase wurden in der Auswertung registriert und in der Bewertung der Aussagemöglichkeiten der Analyse einbezogen. Sie deuten auf deutliche Unterschiede in der Ergebnislage der Studien hin, was in der Diskussion näher betrachtet wird.

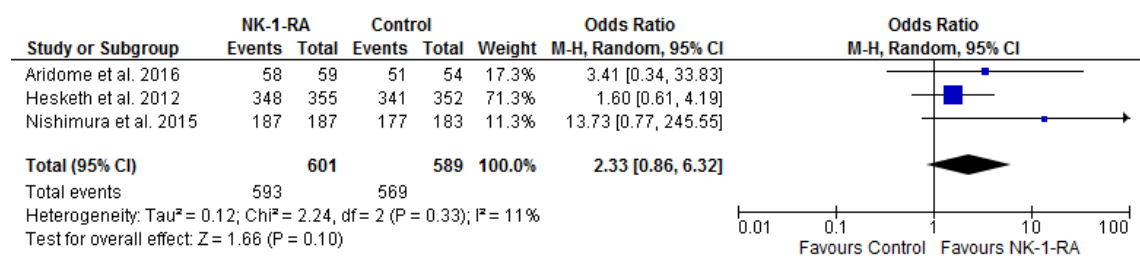


Abbildung 29: kein Erbrechen in der akuten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

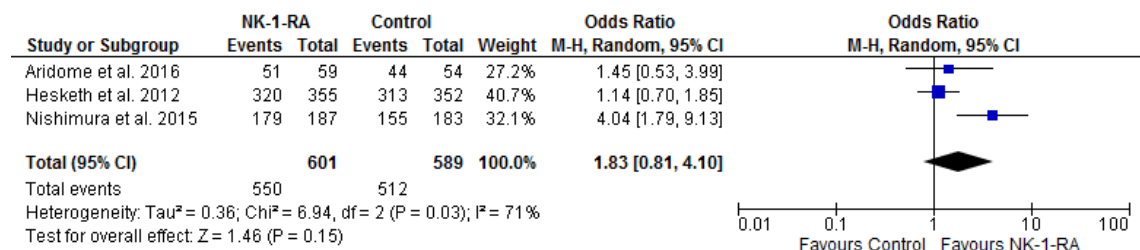


Abbildung 30: Kein Erbrechen in der verzögerten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

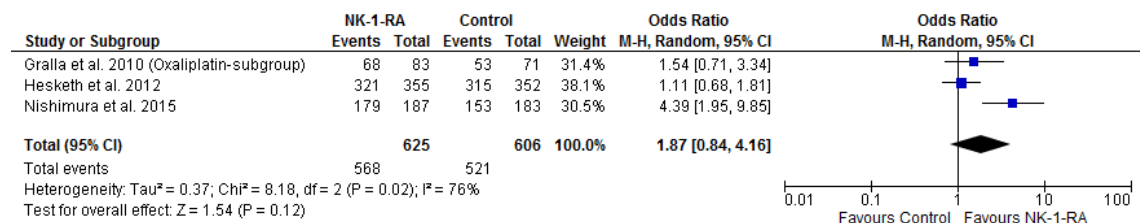


Abbildung 31: Kein Erbrechen in der Gesamtphase bei oxaliplatinhaltigen Regimen  
Abbildungen 29-31: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.4.3 Keine signifikante Übelkeit

Es konnten für die Analyse des Effekts eines NK-1-RA auf das Ausbleiben von signifikanter Übelkeit in der akuten und verzögerten Phase 2 Studien (Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016) analysiert werden, welche 438 Patienten einschlossen. Für die Gesamtphase lieferten ebenfalls 2 Studien Ergebnisse (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015) mit insgesamt 1077 Patienten. In der akuten Phase (OR=1,78 (95 % KI=0,21-14,78); p=0,59; I<sup>2</sup>=38 %) (Abb. 32), verzögerten Phase (OR=1,71 (95 % KI=1,01- 2,91); p=0,05; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 33) und der Gesamtphase (OR=1,24 (95 % KI=0,59- 2,59); p=0,57; I<sup>2</sup>=78 %) (Abb. 34) zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil für den Einsatz eines NK-1-RA. Die absolute RD wurde für die akute Phase mit 1 % (95 % KI=-3 %- 5 %), für die verzögerte Phase mit 6 % (95 % KI=-0 %-12 %) und für die Gesamtphase mit 3 % (95 % KI=-7 % -12 %) berechnet (Tabelle 3). Auch hier stellte sich in der Gesamtphase ein hoher I<sup>2</sup>-Wert heraus, der wiederum auf deutlich voneinander abweichende Studienergebnisse hindeutet.

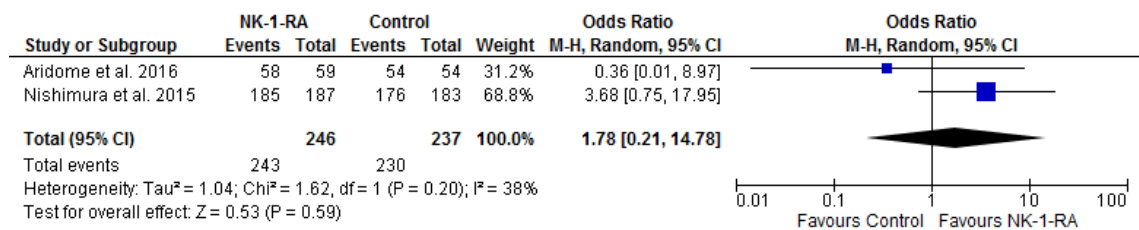


Abbildung 32: keine signifikante Übelkeit in der akuten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

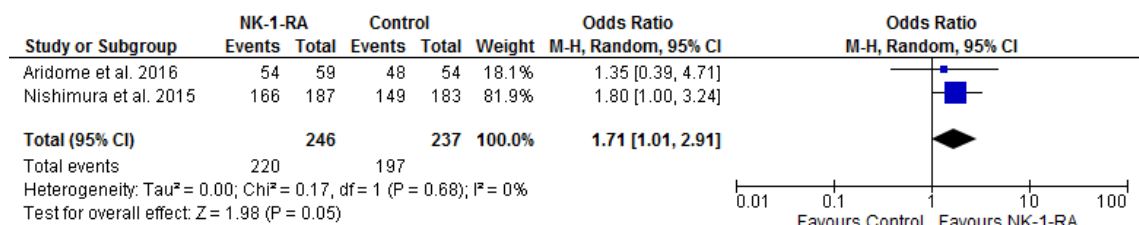


Abbildung 33: keine signifikante Übelkeit in der verzögerten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

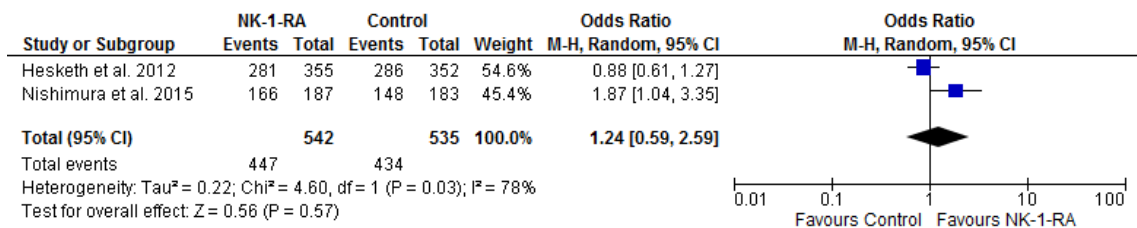


Abbildung 34: keine signifikante Übelkeit in der Gesamtphase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

Abbildungen 32-34: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.4.4 Keine Übelkeit

Die Metaanalyse des Outcomes keine Übelkeit konnte für die akute und verzögerte Phase mit 3 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016) mit insgesamt 1190 Patienten durchgeführt werden. In der Gesamtphase wurden 2 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015) mit 1077 Patienten betrachtet. Hierbei kam es in der akuten Phase (OR=0,90 (95 % KI 0,47-1,72); p=0,74; I<sup>2</sup>=50 %) (Abb. 35), der verzögerten Phase (OR=0,89 (95 % KI 0,61-1,30); p=0,54; I<sup>2</sup>=51 %) (Abb. 36) und der Gesamtphase (OR=0,94 (95 % KI 0,53-1,65); p=0,82; I<sup>2</sup>=79 %) (Abb. 37) zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden im Effekt der Therapie der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Die absolute RD in der akuten Phase betrug -1 % (95 % KI=-7 %-4 %), in der verzögerten Phase -3 % (95 % KI=-12 %-6 %) und in der Gesamtphase -2 % (95 % KI=-15 %-12 %) (Tabelle 3). Die mittleren bis hohen I<sup>2</sup>-Werte deuten auch bei diesem Outcome auf eine Diskrepanz in den Ergebnissen der Studien hin, darauf wird in der Diskussion Bezug genommen.

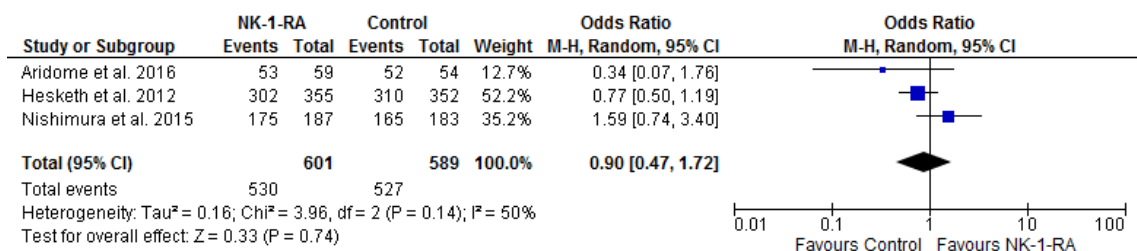


Abbildung 35: keine Übelkeit in der akuten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

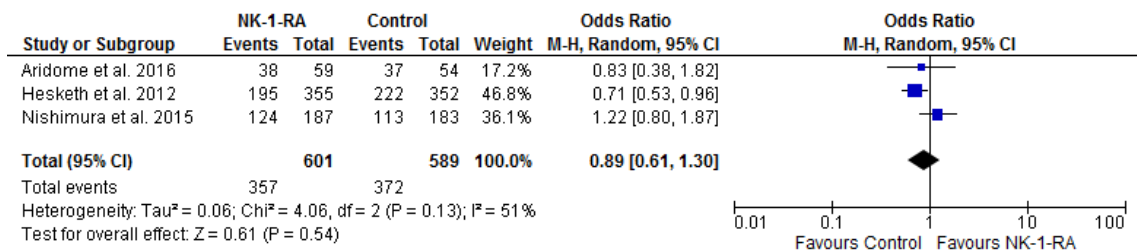


Abbildung 36: keine Übelkeit in der verzögerten Phase bei oxaliplatinhaltigen Regimen

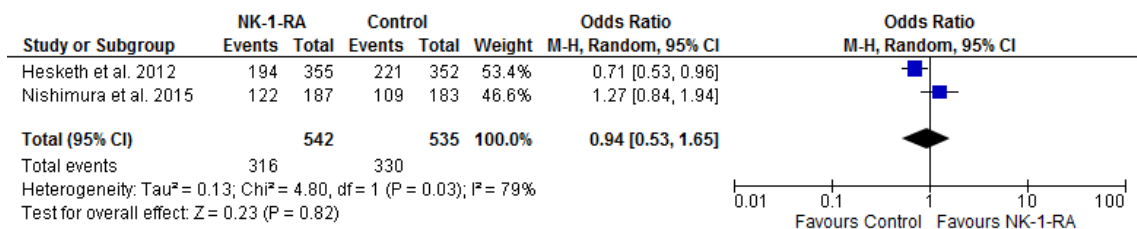


Abbildung 37: keine Übelkeit in der Gesamtphase bei oxaliplatinhaltigen Regimen  
Abbildungen 35-37: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

## 4.5 Ergebnisse der Analyse der MEC-Regime ohne Carboplatin oder Oxaliplatin

Für die Analyse der MEC-Regime, die nicht hauptsächlich auf Carboplatin oder Oxaliplatin basieren gab es nur 2 Subgruppenanalysen (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Weinstein, Jordan et al. 2016), die für die Analyse eingesetzt werden konnten. Es nahmen insgesamt 715 Patienten an diesen Studien teil. Aus einer weiteren in Frage kommenden Studie von Rapoport et al. (Rapoport, Jordan et al. 2010), konnten die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, der nur MEC-Regime ohne Carbo- oder Oxaliplatin erhalten hat, nicht bestimmt werden, da sie in der Veröffentlichung nicht gesondert präsentiert wurden, wie die Daten der Carboplatin- und Oxaliplatin-Subgruppen, welche bei Gralla et al. (Gralla, Jordan et al. 2010) zumindest für einen Endpunkt gesondert einsehbar waren. Somit ist der Datensatz hier geringer als in den anderen untersuchten Gruppen. Außer für den Endpunkt CR konnten nur die Daten von Hesketh, Schwartzberg et al. präsentiert werden, daher wurde für diese Outcomes auf ein Pooling der Daten in der Analyse verzichtet.

### 4.5.1 Complete Response

Für die CR gab es bei den 2 ausgewählten Studien (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Weinstein, Jordan et al. 2016) mit 715 Patienten, Daten für alle 3 Phasen. In der akuten Phase (OR=1,76 (95 % KI=0.91-3.41); p=0,09; I<sup>2</sup>=48 %) (Abb. 38) sowie in der verzögerten Phase (OR=1,40 (95 % KI=1,00-1,95); p=0,05; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 39) konnte kein

statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden. Dafür konnte allerdings in der Gesamtphase (OR=1,46 (95 % KI=1,06-2,02); p=0,02; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 40) der NK-1-RA einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Standardtherapie demonstrieren. Hinsichtlich der absoluten RD wurde in der akuten Phase ein Wert von 7 % (95 % KI=-4 - 17 %) ermittelt, in der verzögerten Phase ein Wert von 7 % (95 % KI=0 %-13 %) und in der Gesamtphase wurden 8 % (95 % KI=1 %-14 %) berechnet (Tabelle 3). Für die statistische Heterogenität stellte sich nur in der akuten Phase ein erhöhter Wert von 48 % heraus.

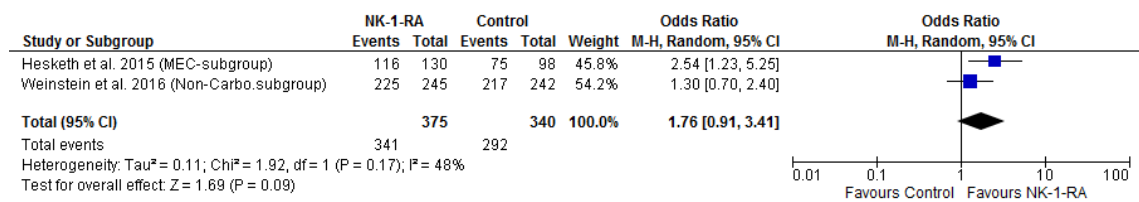


Abbildung 38: ORs für CR in der akuten Phase für MEC-Regime (exklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

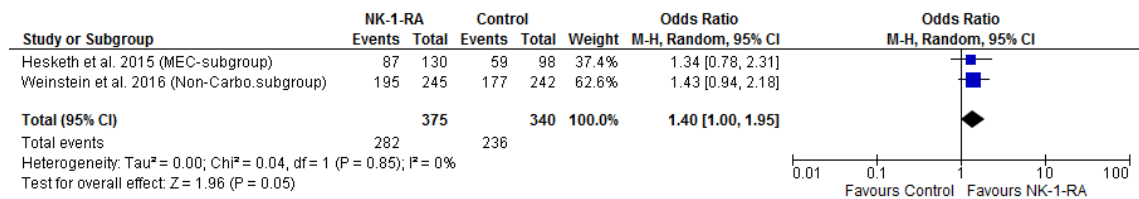


Abbildung 39: ORs für CR in der verzögerten Phase für MEC-Regime (exklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

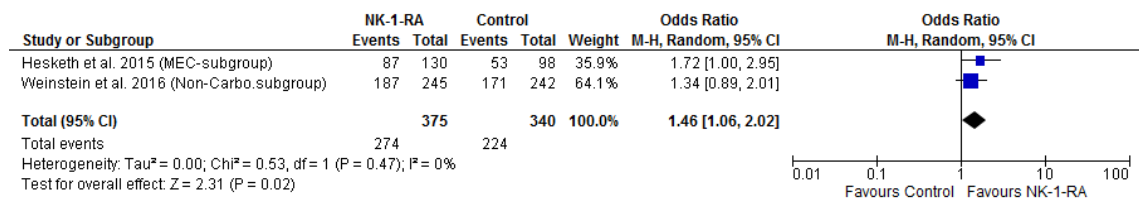


Abbildung 40: ORs für CR in der Gesamtphase für MEC-Regime (exklusive Carboplatin/ Oxaliplatin)

Abbildungen 38-40: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.5.2 Kein Erbrechen

Für das Outcome „kein Erbrechen“ können nur die Daten der Subgruppenanalyse (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015) der Studie von Schwartzberg et al. (Schwartzberg, Modiano et al. 2015) präsentiert werden. Dabei werden die Ergebnisse dargestellt, die in der Patientengruppe erreicht wurden, welche MEC-Regime ohne Carboplatin erhalten hat. Zu dieser Gruppe gehörten 228 Patienten. In der akuten Phase (OR=2,17 (95 % KI=0,93-5,06)) wie auch in der verzögerten Phase (OR=1,77 (95 % KI=0,95-3,27)) offenbarte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Wirkung des Standardregimes und dem Regime mit einem NK-1-RA. Hingegen in der Gesamtphase (OR=2,13 (95 % KI=1,16-3,90)) wurde ein statistisch signifikanter Effekt des NK-1-RA deutlich. In der akuten Phase betrug die absolute RD 8 % (95 % KI=-1 %-16 %), in der verzögerten Phase 10 % (95 % KI=-1 %-22 %) und in der Gesamtphase 14 % (95 % KI=3 %-26 %) (Tabelle 3). Damit konnte eine absolute RD von über 10 % in der Gesamtphase erreicht werden.

#### 4.5.3 Keine signifikante Übelkeit

Bezüglich des Outcomes „keine signifikante Übelkeit“ konnten ebenfalls nur die Daten der 228 Patienten von Hesketh, Schwartzberg et al. verwendet werden. Hierbei wurde in der akuten Phase (OR=0,79 (95 % KI=0,35-1,75)), in der verzögerten Phase 1,18 (95 % KI=0,65-2,12)) und ebenfalls in der Gesamtphase (OR=1,18 (95 % KI=0,65-2,12)) kein Ergebnis erreicht, welches die Verwendung eines NK-1-RA favorisieren würde. Die absolute RD bezifferte sich in der akuten Phase auf -3 % (95 % KI=-11 %-6 %), in der verzögerten Phase auf 3 % (95 % KI=-8 %-15 %) und in der Gesamtphase wurde ein Wert von 5 % (95 % KI=-6 %-17 %) berechnet (Tabelle 3).

#### 4.5.4 Keine Übelkeit

Allein die Subgruppenanalyse von Hesketh, Schwartzberg et al. (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015) lieferte Daten zur Analyse dieses Outcomes. Dabei waren 228 Patienten beteiligt. Sowohl in der akuten Phase (OR=1,10 (95 % KI=0,63-1,93)) als auch in der verzögerten Phase (OR=1,39 (0,82-2,35)) und in der Gesamtphase (OR=1,20 (95 % KI=0,71-2,04)) zeichnete sich keine Überlegenheit des NK-1-RA gegenüber der Standardtherapie ab. Es wurden folgende Werte für die absolute RD erreicht, in der akuten Phase 2 % (95 % KI=-1 %-14 %), in der verzögerten Phase 8 % (95 % KI=-5 %-21 %) und in der Gesamtphase 5 % (95 % KI=-8 %-18 %) (Tabelle 3).



## 4.6 Absolute Risikodifferenzen

Die absoluten Risikodifferenzen sind in Tabelle 3 noch einmal zusammengefasst. Sie wurden, wie auch die ORs, mithilfe des RevMan bestimmt. Zur besseren Überschaubarkeit wurde die Darstellung in Tabellenform gewählt anstatt als erneuter Plot. Insgesamt 13-mal wurde eine absolute RD von 10 % oder mehr erreicht durch den Einsatz eines NK-1-RA im Vergleich zur Standardtherapie.

**Tabelle 3** Absolute Risikodifferenzen für alle Outcomes in allen Gruppen

Endpunkt	N (Studien)	Absolute RD in %	95% KI
<b>MEC gesamt (mit carboplatinbasierten, oxaliplatinbasierten Regimen)</b>			
CR, AP	12	3	0-5
CR, VP	12	9	5-13
CR, GP	12	10	6-15
Kein Erbrechen, AP	9	3	1-5
Kein Erbrechen, VP	9	11	6-15
Kein Erbrechen, GP	9	12	7-17
Keine signifikante Übelkeit	5	1	-1-3
Keine signifikante Übelkeit	5	7	3-11
Keine signifikante Übelkeit	7	5	2-9
Keine Übelkeit, AP	9	2	-3-8
Keine Übelkeit, VP	9	4	-0-8
Keine Übelkeit, GP	10	11	2-19
<b>Carboplatinbasierte Regime</b>			
CR, AP	7	2	-1-6
CR, VP	7	17	13-21
CR, GP	7	15	9-22
Kein Erbrechen, AP	3	5	-2-13
Kein Erbrechen, VP	3	19	10-28
Kein Erbrechen, GP	5	16	10-23
Keine signifikante Übelkeit, AP	2	0	-2-3
Keine signifikante Übelkeit, VP	2	9	3-15
Keine signifikante Übelkeit, GP	3	9	3-15
Keine Übelkeit, AP	5	10	-3-22
Keine Übelkeit, VP	5	23	6-40
Keine Übelkeit, GP	6	21	7-35
<b>Oxaliplatinbasierte Regime</b>			
CR, AP	3	1	-1-3
CR, VP	3	4	-2-10
CR, GP	3	4	-3-11
Kein Erbrechen, AP	3	2	0-4
Kein Erbrechen, VP	3	6	-2-13
Kein Erbrechen, GP	3	6	-2-15
Keine signifikante Übelkeit, AP	2	1	-3-5
Keine signifikante Übelkeit, VP	2	6	-0-12
Keine signifikante Übelkeit, GP	2	3	-7-12
Keine Übelkeit, AP	3	-1	-7-4
Keine Übelkeit,VP	2	-3	-12-6
Keine Übelkeit, GP	2	-2	-15-12
<b>MEC-Regime (ohne carboplatinbasierte oder oxaliplatinbasierte Regime)</b>			
CR, AP	2	7	-4-17
CR, VP	2	7	0-13
CR, GP	2	8	1-14

Endpunkt	N (Studien)	Absolute RD in %	95% KI
Kein Erbrechen, AP	1	8	-1-16
Kein Erbrechen, VP	1	10	-1-22
Kein Erbrechen, GP	1	14	3-26
Keine signifikante Übelkeit, AP	1	-3	-11-6
Keine signifikante Übelkeit, VP	1	3	-8-15
Keine signifikante Übelkeit, GP	1	5	-6-17
Keine Übelkeit, AP	1	2	-10-14
Keine Übelkeit,VP	1	8	-5-21
Keine Übelkeit, GP	1	5	-8-18

AP akute Phase, CR complete response, GP Gesamtphase, KI Konfidenzintervall, MEC moderat emetogene Chemotherapie, VP verzögerte Phase

## 4.7 Unerwünschte Wirkungen

Im folgenden Abschnitt soll näher auf die unerwünschten Wirkungen der NK-1-RAs im Vergleich zur Standardtherapie eingegangen werden. Es wurde in keiner Studie eine zum Abbruch der Behandlung führende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkung festgestellt. Die NK-1-RAs gelten als sichere, nebenwirkungsarme Medikamente (Van Belle, Lichinitser et al. 2002), auch wenn sie über einen Zeitraum von bis zu einer Woche eingenommen werden (Jordan, Kinitz et al. 2009). Die folgenden 4 unerwünschten Wirkungen zählen zu den am häufigsten bei der Anwendung der NK-1-RAs festgestellten. In Tabelle 4 ist die Anzahl der betroffenen Patienten der Studien, die Daten bezüglich der Nebenwirkung lieferten, aufgezeigt.

### 4.7.1 Fatigue

Die Nebenwirkung Fatigue wurde in 8 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) mit 2753 Patienten untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Auftreten der Fatigue zwischen den beiden Gruppen festgestellt (OR=1,01 (95 % KI=0,81-1,27); p=0,91; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 41).

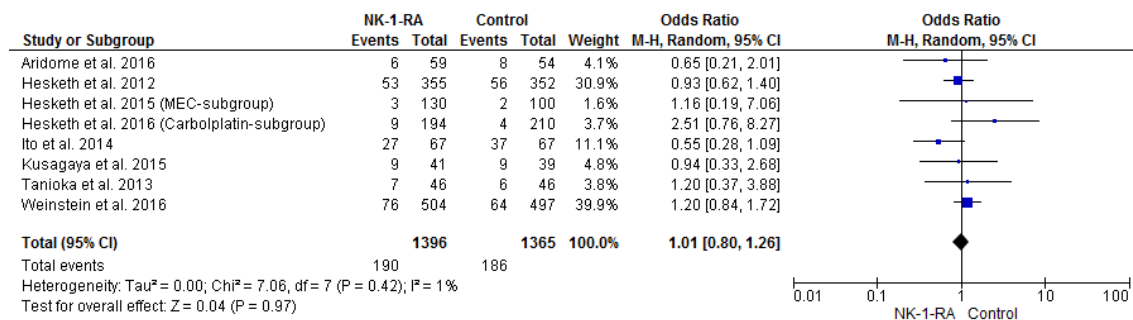


Abbildung 41: ORs für Fatigue in der Gesamtphase; CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

### 4.7.2 Diarrhoe

In 9 Studien (Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) mit 3123 Patienten wurde untersucht, in wie weit Diarrhoe bei Gabe eines NK-1-RA im Vergleich zur Kontrollgruppe auftritt. Es kam zu keinem statistisch signifikanten Unterschied in der Analyse (OR=1,22 (95 % KI=0,97-1.54); p=0,08; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 42).

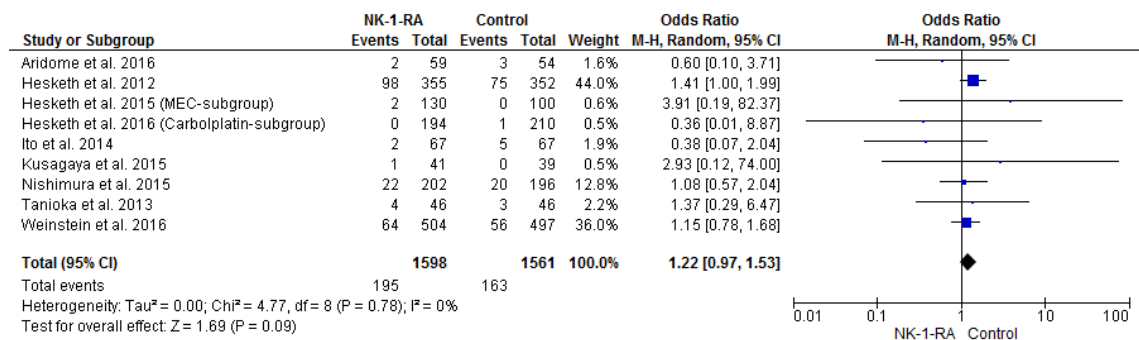


Abbildung 42: ORs für Diarrhoe in der Gesamtphase; CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

### 4.7.3 Obstipation

Das Auftreten von Obstipation als unerwünschte Wirkung wurde ebenfalls in 9 Studien mit 3123 Patienten untersucht (Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Aridome, Mori et al. 2016, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016). Auch hier hatte der NK-1-RA keinen signifikanten Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe auf die Entwicklung einer Obstipation (OR=0,98 (95 % KI=0,76-1,25); p=0,85; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 43).

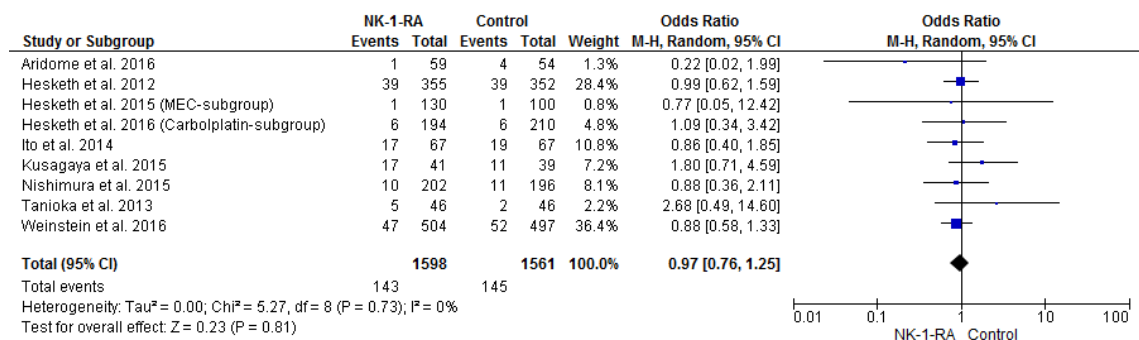


Abbildung 43: ORs für Obstipation in der Gesamtphase; CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

#### 4.7.4 Singultus

Eine ebenso im Rahmen der Therapie mit NK-1-RAs häufiger beobachtete unerwünschte Wirkung ist der Singultus. Dieser wurde in 5 Studien mit 1212 Patienten analysiert (Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Nishimura, Satoh et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016). Wie auch in den vorherigen Analysen wurde auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied deutlich (OR=1,27 (95 % KI=0,67-2,43); p=0,46; I<sup>2</sup>=0 %) (Abb. 44).

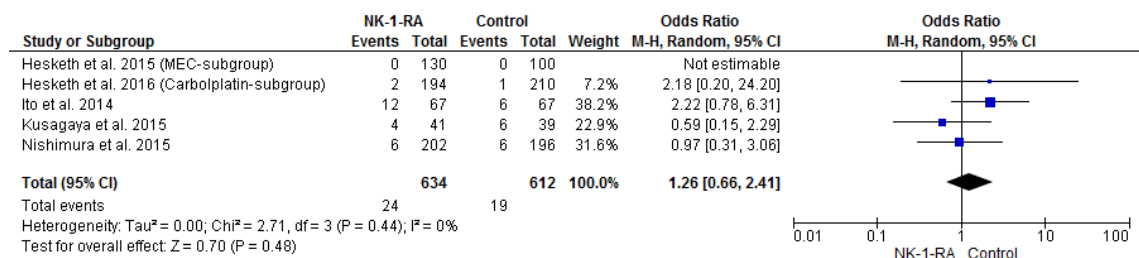


Abbildung 44: ORs für Singultus in der Gesamtphase; CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

**Tabelle 4** Anzahl der von unerwünschten Wirkungen betroffenen Patienten

Studie	N NK-1-RA- Gruppe	N Kontroll- gruppe	N Fatigue/%	N Diarrhoe/ %	N Obsti- pation/%	N Singultus/ %
<b>Weinstein et al. 2016</b>	502	497* (498)	76 vs. 64/15,1% vs. 12,9%	64 vs. 56/12,7% vs. 11,3%	47 vs. 52/9,3% vs. 10,5%	n.v.
<b>Ito et al. 2014</b>	67* (66)	67	27 vs. 37/40,3% vs. 55,2%	2 vs. 5/2,9% vs. 7,5%	17 vs. 19/25,4% vs. 28,4%	12 vs. 6/17,9% vs. 8,9%
<b>Kusagaya et al. 2015</b>	41	39	9 vs. 9/21,9% vs. 23,1%	1 vs. 0/2,4% vs. 0%	17 vs. 11/41,5% vs. 28,2%	4 vs. 6/9,8% vs. 15,4%
<b>Tanioka et al. 2013</b>	46* (45)	46	7 vs. 6/15,2% vs. 15,2%	4 vs. 3/8,7% vs. 6,5%	5 vs. 2/10,9% vs. 4,3%	n.v.
<b>Hesketh et al. 2016 (Carbolplatin-</b>	194*	210* (209)	9 vs. 4/4,6% vs.	0 vs. 1/0% vs. 0,48%	6 vs. 6/3,1% vs.	2 vs. 1/1,0% vs.

Studie	N NK-1-RA- Gruppe	N Kontroll- gruppe	N Fatigue/%	N Diarrhoe/ %	N Obsti- pation/%	N Singultus/ %
<b>Subgruppe)</b>	(192)		1,9%		2,9%	0,48%
<b>Hesketh et al. 2015 (MEC- Subgruppe)</b>	130	100* (98)	3 vs. 2/2,3% vs. 2%	2 vs. 0/1,5% vs. 0%	1 vs. 1/0,77% vs. 1,0%	0 vs. 0/0% vs. 0%
<b>Aridome et al. 2016</b>	59	54	6 vs. 8/10,2% vs.14,8%	2 vs. 3/3,4% vs. 5,6%	1 vs. 4/1,7% vs. 7,4%	n.v.
<b>Nishimura et al. 2015</b>	202 *(187)	196* (183)	n.v.	22 vs. 20/10,9% vs. 10,2%	10 vs. 11/4,9% vs. 5,6%	6 vs. 6/2,9% vs. 3,1%
<b>Hesketh et al. 2012</b>	355	352	53 vs. 56/14,9% vs. 15,9%	98 vs. 75/27,6% vs. 21,3%	39 vs. 39/10,9% vs. 11,1%	n.v.

Fortführung von Tabelle 4

Abkürzungen n.v., nicht verfügbar; vs. Versus; \*Anzahl der Patienten weicht von der Anzahl in der Analyse der anderen Outcomes ab

## 5 Diskussion

Der Einsatz des Triple-Regimes zur Therapie des CINV bei Gabe eines zur HEC-Gruppe gehörenden Zytostatikums ist weithin etabliert und wird so auch in den Leitlinien empfohlen. Im Bereich der MEC-Regime ist es noch nicht hinreichend geklärt, in wie weit dies für die einzelnen Substanzen dieser großen Gruppe zutrifft. In Betracht der steigenden Zahl an Patienten, die mit Chemotherapeutika der MEC-Gruppe therapiert werden, ist es wichtig, aus den bisher vorliegenden Studienergebnissen in diesem Feld, Konsequenzen zu ziehen und den Nutzen der Gabe eines NK-1-RA im Bereich der MEC-Gruppe näher zu differenzieren. In der Analyse der ausgewählten Studien konnte diese Arbeit für eine Subgruppe der MEC-Klasse einen Vorteil des Triple-Regimes im Vergleich zum Standard-Regime nachweisen.

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse

Es folgt die Diskussion und kritische Auseinandersetzung mit den gewählten Methoden und den präsentierten Ergebnissen.

#### 5.1.1 MEC-Regime inklusive Carboplatin und Oxaliplatin

In der zusammenfassenden Analyse der carboplatinhaltigen, oxaliplatinhaltigen sowie der weiteren MEC-Regime wurden in den Outcomes CR und kein Erbrechen in allen Phasen statistisch signifikante Ergebnisse erzielt. Ebenso wie auch absolute RD von über 10 % in der verzögerten Phase und der Gesamtphase des Outcomes kein Erbrechen und in der Gesamtphase für CR. Im Gegensatz dazu wurden bezüglich des Ausbleibens von signifikanter Übelkeit nur noch in der verzögerten und der Gesamtphase und von Übelkeit generell nur in der Gesamtphase ähnliche Resultate ermittelt. Es zeigten sich Unterschiede in der Wirksamkeit der antiemetischen Therapie. So konnte das Risiko für Emesis in der Regel besser minimiert werden, als das für Übelkeit. Auch in den Studien stellten die Autoren diesen Effekt fest. So geben Hesketh et al. in ihrer Studie mit Oxaliplatin bei Kolonkarzinompatienten an, dass der Hauptgrund für die relativ niedrige CR-Rate der häufige Einsatz von „Rescue-Medikation“ bei anhaltender Übelkeit aber fehlendem Erbrechen war (Hesketh, Wright et al. 2012). In einer früheren Studie von Warr et al. wurde ebenfalls eine geringere Wirkung auf die Übelkeit festgestellt, im Vergleich zum deutlich besser kontrollierten Erbrechen. Die Autoren gehen davon aus, dass die chemotherapie-induzierte Übelkeit womöglich einen anderen teilweise anderen Signalweg besitzt, als das chemotherapie-induzierte Erbrechen und demzufolge weniger von den Neurotransmittern Serotonin oder Neurokinin-1 abhängig ist (Warr, Hesketh et al. 2005). Auch in 2 Studien (du Bois, Vach et al. 1995, Hesketh, Sanz-Altamira et al. 2012), die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden, die das Potenzial Carboplatins und

Oxaliplatin untersuchten CINV auszulösen, trotz einer Prophylaxe mit einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und in der Oxaliplatinstudie zusätzlich mit einem Steroid, waren mehr Patienten von Übelkeit betroffen als von Emesis. Somit scheint die Übelkeit eine unerwünschte Wirkung der Chemotherapie zu sein, die eine noch effektivere zielgerichtete Therapie benötigt. Beachtet werden muss, dass in der Gesamtanalyse die Studien überwiegen, welche carboplatinhaltige Regime inkludierten. In den Ergebnissen der Analysen der Subgruppen zeigten die NK-1-RAs bei carboplatinhaltigen Regimen den stärksten Effekt. Daher beeinflussen deren Ergebnisse auch deutlich die Resultate der Gesamtmetaanalyse. Trotz des Ungleichgewichts in der Anzahl an Studien mit beziehungsweise ohne carboplatinhaltigen Regimen, wurde sich für einen zusammenfassenden Überblick über die Gesamtheit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien entschieden und diese in dieser Form darzustellen. Betrachtet man die statistische Heterogenität der Analysen in dieser Gruppe, kam es in einigen Fällen zu einer erhöhten statistischen Heterogenität. Besonders hohe I<sup>2</sup>-Werte wurden innerhalb des Outcomes keine Übelkeit erreicht (siehe Abschnitt 4.1.4). Hier kam es zu entgegengesetzten Ergebnissen zwischen einigen Studien. In der Hesketh-Studie und der Studie von Aridome et al. (Aridome, Mori et al. 2016) wurde kein positiver Effekt des NK-1-RA erreicht. Wohingegen in den Studien mit carboplatinhaltigen Regimen, allen voran der Maehara-Studie (Maehara, Ueda et al. 2015) oder der Kaushal-Studie (Kaushal, Atri et al. 2015) eine deutlich überlegene Wirkung festgestellt wurde. Dabei stellen die beiden erstgenannten Arbeiten Studien mit oxaliplatinhaltigen Regimen dar, die wie in Abschnitt 5.2.3 näher erläutert, einen geringeren Effekt der Triple-Therapie nachwiesen. Somit lässt sich die statistische Heterogenität dadurch begründen und ist der zusammenfassenden Darstellung aller Studien mit Daten zu diesem Outcome geschuldet und zeigt aber auch, dass kein genereller Konsens in der Forschungsgemeinde vorliegt bezüglich des Einsatzes der Triple-Therapie in der Prophylaxe des CINV bei MEC-Regimen, und dass es wahrscheinlich Unterschiede in Bezug auf die Potenz CINV zu verursachen, zwischen den eingesetzten Zytostatika gibt, die eine gut überlegte Abwägung der NK-1-RA-Gabe deutlich machen. Aufgrund dessen war eine detaillierte Subgruppenanalyse notwendig, um den potentiellen Effekt eines NK-1-RAs besser herauszuarbeiten.

### **5.1.2 Carboplatinhaltige Regime**

Innerhalb der carboplatinhaltigen Regime zeigten sich nach der Metaanalyse für alle Outcomes in der verzögerten Phase und in der Gesamtphase, für das Outcome CR auch für alle 3 Phasen, statistisch signifikante Ergebnisse, welche das Triple-Regime in der Prophylaxe des CINV signifikant effektiver einstufen als die Standardtherapie. Dies lässt ein, innerhalb der MEC-Gruppe, relativ hohes emetogenes Potenzial des Carboplatins

vermuten. In einer vorherigen Metaanalyse (Jordan, Warr et al. 2016) wurde bereits untersucht, in wie weit eine Triple-Therapie der Standardtherapie bei verschiedenen Zystostatika-Settings vorzuziehen ist. Hier wurde klar für HEC-Regime ein Vorteil des NK-1-RA herausgearbeitet. Innerhalb der MEC-Gruppe standen zum damaligen Zeitpunkt nur 3 Studien (Rapoport, Jordan et al. 2010, Hesketh, Wright et al. 2012, Tanioka, Kitao et al. 2013) zur Verfügung, welche auch in diese Arbeit einbezogen wurden. Dabei handelte es sich nur bei Tanioka et al. um eine Studie, bei der Carboplatin eingesetzt wurde. Hier konnte noch kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. In der vorliegenden Arbeit lagen mehr carboplatinhaltige Studien vor, so konnte eine Analyse der Ergebnisse von Studien ähnlicher Beschaffenheit angefertigt werden. Es zeigte sich daraufhin eine signifikante Verbesserung der Outcomes innerhalb der NK-1-RA-Gruppe. Auch die absolute RD konnte in den Outcomes CR, kein Erbrechen und keine Übelkeit, die von der MASCC/ESMO vorgeschlagene 10-Prozent-Grenze überschreiten. So wurde in der Metaanalyse von Jordan et al. für das Outcome CR in der Gesamtphase eine absolute RD von 16 % und 11 % für cisplatin- beziehungsweise AC-haltige Regime erreicht. Im direkten Vergleich zwischen Cisplatin und Carboplatin zeigt Cisplatin das höhere Risiko für CINV, da CINV unter cisplatinhaltiger Therapie öfter, länger und stärker auftritt (du Bois, Vach et al. 1994). Allerdings gaben die Autoren dieser Studie auch an, dass sie den emetogenen Effekt des Carboplatins unterschätzten und nicht mit einer so hohen Zahl an Patienten, die CINV unter Carboplatin entwickelten, rechneten. Für die carboplatinhaltigen Regime zeigte sich in dieser Analyse eine absolute RD von 15 %, also konnte ein mit den HEC-Regimen vergleichbarer Effekt demonstriert werden. In einer anderen Studie von du Bois et al. (du Bois, Vach et al. 1995) wurde dargestellt, dass bei Gabe eines carboplatinhaltigen Regimes, trotz Prophylaxe mit Ondansetron, 44 % der Probanden an Emesis litten, ebenso wie 77 % der Patienten Übelkeit angaben und eine verlängerte Risikophase für CINV festgestellt wurde. In einer anderen Studie (Martin, Diaz-Rubio et al. 1990), in der Patienten Carboplatin ohne eine antiemetische Prophylaxe erhielten, wurde Carboplatin ein hoher emetogener Effekt attestiert. So kam es bei 89 % der Patienten zu Übelkeit und bei 82 % zu Erbrechen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Carboplatin innerhalb der MEC-Gruppe der Chemotherapeutika an der oberen Grenze einzuordnen ist. In diesem Zusammenhang muss allerdings auch in Betracht gezogen werden, dass Carboplatin in den vorliegenden Studien in relativ hohen Dosierungen (AUC (area under the curve) von 5-6 mg/(ml\*min)) appliziert wurde. So könnte die emetogene Wirkung bei der Verabreichung niedrigerer Dosierungen auch abnehmen und somit der Vorteil eines NK-1-RA in der Prophylaxe an Signifikanz verlieren. Die aktuellen ESMO/MASCC Leitlinien empfehlen klar den Einsatz eines NK-1-RA bei carboplatinhaltiger Chemotherapie (Roila, Molassiotis et al. 2016), die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern diesen Entschluss, so zeigte sich hier doch die



größte Wirksamkeit des NK-1-RAs bezüglich der CINV-Prophylaxe. Betrachtet man die Metaanalyse der carboplatinhaltigen Regime hinsichtlich der statistischen Heterogenität so werden in der Regel Werte von  $I^2$  im niedrigen Bereich erreicht. Dies ist allerdings nicht der Fall für das Outcome kein Erbrechen. Hier liegen mittlere Werte vor. In der Analyse hat sich herausgestellt, dass hier die Maehara-Studie (Maehara, Ueda et al. 2015) einen deutlichen Einfluss auf den  $I^2$ -Wert einnimmt. Die Studie hatte eine sehr kleine Studienpopulation von 23 Patienten und präsentierte Ergebnisse, die im Vergleich zu den anderen Studien für dieses Outcome, noch deutlicher für den Einsatz eines NK-1-RA sprechen. Da das „random effects“ Modell zur Analyse gewählt wurde, erhalten die kleineren Studien eine höhere Wichtung und daher erklärt sich der relativ große Einfluss auf das Endergebnis der statistischen Heterogenität in diesem Fall. So zeigt sich für die Gesamtphase die Reduktion von  $I^2$  von 45 % auf 0 %, verzichtet man auf die Studie von Maehara et al. in der Analyse (Abb. 45 und 46). Auch in der akuten Phase sinkt  $I^2$  nach dem Ausschluss von Maehara et al. von 52 % auf 20 % sowie in der verzögerten Phase von 62 % auf 17 %. Trotz der Zunahme von  $I^2$  wurde sich für den Einschluss der Studie entschieden, da so eine vollständigere Repräsentation der momentanen Datenlage erreicht werden kann.

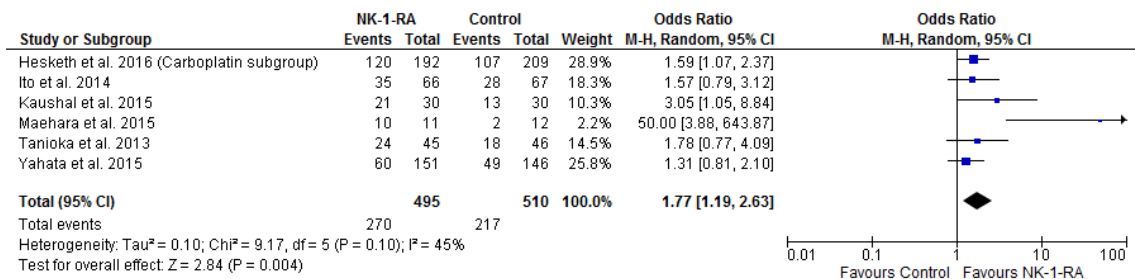


Abbildung 45: ORs für keine Übelkeit in der Gesamtphase bei carboplatinhaltigen Regimen

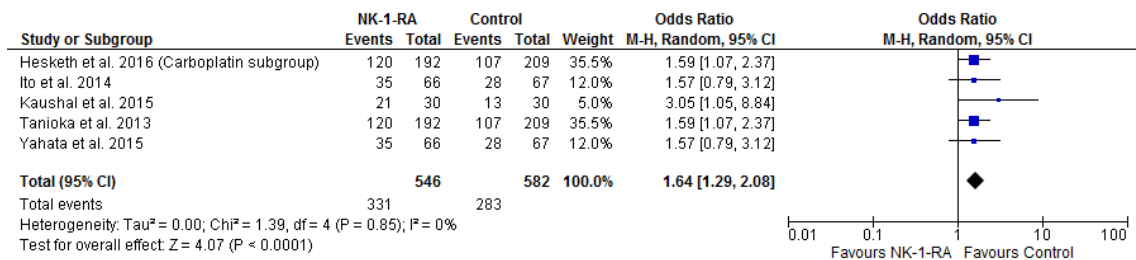


Abbildung 46: ORs für keine Übelkeit in der Gesamtphase bei carboplatinhaltigen Regimen ohne Maehara et al.

Abbildungen 45-46: CI confidence intervall, M-H Mantel-Haenszel, NK-1-RA Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

Hinsichtlich der klinischen Heterogenität zeigten sich zum einem Unterschiede in der Anzahl der teilnehmenden Patienten. Diese reichen von 23 bei Maehara et al. bis zu 513 bei Weinstein et al. (Carboplatin-Subgruppe). Das Setting bestehend aus Tumorpatienten, geteilt in Interventions- und Kontrollgruppe, sowie die Gabe eines carboplatinhaltigen Regimes waren identisch. Für die Zusammensetzung der Prophylaxe wurden innerhalb der einzelnen Studien die gleichen Substanzen als 5-HT<sub>3</sub>-RA und Steroid eingesetzt. Nur bei Kaushal et al. wurde in der Kontrollgruppe Granisetron eingesetzt und in der Interventionsgruppe Palonosetron. Palonosetron hat wie bereits in 1.4.1 beschrieben einen vermuteten stärkeren Effekt auf CINV in der verzögerten Phase. So könnte hier durch die Kombination von Palonosetron mit dem, ebenfalls hauptsächlich in der verzögerten Phase wirkendem, Aprepitant eine erhöhte Wirksamkeit vorliegen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche nur den älteren 5-HT<sub>3</sub>-RA erhielt. In der veröffentlichten Studie wird dazu kein Bezug genommen und keine Beweggründe für den Einsatz unterschiedlicher 5-HT<sub>3</sub>-RAs geäußert. Trotz dessen wurde sich im gemeinsamen Konsens für den Einschluss der Studie entschieden, um die aktuelle Datenlage umfassend wiederzugeben. Ein weiterer Unterschied lag in der Dauer der Gabe des Dexamethasons. Es wurde in 5 Studien (Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Kaushal, Atri et al. 2015, Kusagaya, Inui et al. 2015, Maehara, Ueda et al. 2015) auch weiter in der verzögerten Phase gegeben und in 4 Studien (Gralla, Jordan et al. 2010, Yahata, Kobayashi et al. 2015, Hesketh, Schnadig et al. 2016, Weinstein, Jordan et al. 2016) nur am 1. Tag verabreicht. Gemäß den Leitlinien ist die Weitergabe von Dexamethason in der verzögerten Phase gerechtfertigt und wird empfohlen (Jordan, Gralla et al. 2014). Die Studien, die darauf verzichteten gaben keinen Grund dafür an. Innerhalb der Analyse wurde kein offensichtlicher Einfluss auf die Ergebnislage dadurch ersichtlich. In wie weit ein längeres Dexamethason-Regime positiv auf die Outcomes Einfluss nimmt, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Zusammenfassend lässt sich ein signifikanter Effekt

des Einsatzes eines NK-1-RA bei carboplatinhaltigen Regimen für die Prophylaxe von CINV nachweisen.

### 5.1.3 Oxaliplatinhaltige Regime

Die Ergebnisse der Metaanalyse der oxaliplatinhaltigen Regime zeigten hingegen ein anderes Bild. So wurde in keinem der Outcomes ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht, welches den Einsatz eines NK-1-RA zur Prophylaxe des CINV befürworten würde. Hierbei muss beachtet werden, dass im Vergleich zur Carboplatin-Subgruppe beispielsweise die Anzahl an verwertbaren Studien geringer ausfiel und sich die Aussagefähigkeit aufgrund der kleineren Datenlage schwächer darstellt. Betrachtet man die Studien hingegen einzeln so zeigt sich eine deutliche Diskrepanz in ihrer Ergebnislage. Die Subgruppenanalyse von Gralla et al. (Gralla, Jordan et al. 2010) der Studie von Rapoport et al. (Rapoport, Jordan et al. 2010) sah für die Anwendung von Aprepitant bei oxaliplatinhaltigen Regimen einen positiven Effekt, wenn auch nicht so eindeutig wie bei cisplatin- oder carboplatinhaltigen Regimen. Es wurde angeregt noch weitere Studien mit Oxaliplatin durchzuführen, um eine endgültigere Antwort zu finden. Die Studien von Hesketh et al. und Aridome et al. (Hesketh, Wright et al. 2012, Aridome, Mori et al. 2016) kamen zu dem Schluss, dass durch die Zugabe eines NK-1-RA kein effektiver Zugewinn für den Patienten entsteht. Allen voran Hesketh et al. sieht keinen Grund dafür, einen NK-1-RA standardmäßig bei oxaliplatinhaltigen Regimen einzusetzen, da auch die Standardtherapie in diesem Fall eine genauso effektive Wirkung zeigte. Es muss hierbei allerdings auch bedacht werden, dass Casopitant keine Zulassung erhielt und dadurch viel seltener als beispielsweise Aprepitant zum Einsatz kam. Anders gestaltet sich die Schlussfolgerung bei Nishimura et al. (Nishimura, Satoh et al. 2015). In dieser Studie wurden Daten präsentiert, die den Einsatz eines NK-1-RA befürworteten und in den Outcomes CR und kein Erbrechen auch statistisch signifikante Ergebnisse vorweisen konnten. Daher rührt auch die hohe statistische Heterogenität dieser Analysen, da die Studien entgegengesetzte Ergebnisse aufzeigen. Dieser Umstand wirft durchaus Fragen auf, da die Studien ähnliche Grundvoraussetzungen besitzen. In beiden Studien wurden Kolonkarzinom-Patienten betrachtet, die oxaliplatinhaltige Regime erhielten. Ein Unterschied liegt in der Wahl des NK-1-RA. Bei Nishimura et al. wurde Aprepitant eingesetzt und bei Hesketh et al. Casopitant. Innerhalb der NK-1-RAs sind bislang keine erheblichen Wirkunterschiede bekannt, für Casopitant wurde die Zulassung allerdings zurückgezogen, aufgrund von fehlenden Sicherheitsinformationen (PZ 2009). Ein weiterer Unterschied besteht in der Herkunft der Studienpopulationen. Bei Hesketh et al. handelt es sich um eine Studie, die Patienten aus 11 Ländern einschloss, vorwiegend aus Europa und Nordamerika, währenddessen bei Nishimura et al. alle Patienten japanischer Herkunft waren. Aber auch

dieser Unterschied ist, aller Wahrscheinlichkeit nach, nicht für die abweichenden Ergebnisse verantwortlich. Die Frage nach Wirkunterschieden der NK-1-RAs zwischen Menschen unterschiedlicher Herkunft, in diesem Beispiel zwischen den asiatischen und den europäischen beziehungsweise amerikanischen Patienten, war bereits Gegenstand der Forschung. So wurden von Takahashi et al. (Takahashi, Hoshi et al. 2011, Takahashi, Nakamura et al. 2011) keine Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten von Aprepitant im Plasma zwischen japanischen und nicht-japanischen Probanden festgestellt. Somit bleibt die Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen bestehen und ließ sich leider nicht hinreichend aufschlüsseln. Auch zeichnet sich anhand der Ergebnisse der Metaanalyse ab, dass Oxaliplatin in seiner Emetogenität, innerhalb der MEC-Gruppe, nicht die Potenz aufzuweisen scheint, wie es bei Carboplatin der Fall ist und somit der zusätzliche Effekt auf das CINV durch die Gabe eines NK-1-RA, wie er bei Carboplatin zu beobachten war, mit geringerer Wahrscheinlichkeit aufzutreten vermag. So wurde in einer Studie von Hesketh et al., die das Potenzial Oxaliplatins CINV in der verzögerten Phase auszulösen, untersuchte, gezeigt, dass bei Prophylaxe mit einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason 13 % der Patienten während der Gesamtphase an Emesis litten und 54 % über Übelkeit klagten (Hesketh, Sanz-Altamira et al. 2012). Diese Werte zeigen, dass Oxaliplatin durchaus ein nicht zu unterschätzendes Risiko besitzt, CINV auszulösen. Wenn man die Werte allerdings mit denen des Carboplatins vergleicht (siehe 5.2.2), stellt sich heraus, dass Carboplatin ein noch höheres Risiko mit sich bringt.

#### **5.1.4 MEC-Regime ohne Carboplatin oder Oxaliplatin**

Für die Analyse der MEC-Regime ohne Carboplatin oder Oxaliplatin standen im Vergleich leider nur geringe Datenmengen zur Verfügung. Daher lassen sich auch nur begrenzte Aussagen treffen bezüglich des Effektes eines NK-1-RA zuzüglich zur Standardtherapie. Die Daten, die eingesetzt werden konnten, zeigten nur für die Outcomes CR und kein Erbrechen signifikante Ergebnisse und hier auch nur für die Gesamtphase. Eine Überschreitung der 10 % absolute RD erfolgte nur im Outcome kein Erbrechen. Für die Outcomes, die die Übelkeit untersuchen, wurden keine Resultate erreicht, die eine Verbesserung durch die Zugabe eines NK-1-RA darstellen würden. Die Ergebnisse zeigen also einen deutlich geringeren Effekt im Vergleich mit den carboplatinhaltigen Regimen. Es erhielten auch Patienten in dieser Weinstein-MEC-Gruppe Oxaliplatin, leider war eine genauere Aufschlüsselung der Ergebnisse in den Outcomes für die einzelnen Zytostatika nicht möglich. Es wurde nur ein Gesamtergebnis für die MEC-Gruppe ohne Carboplatin veröffentlicht. In der MEC-Subgruppe der Schwartzberg-Studie (Schwartzberg, Modiano et al. 2015) wurde keine genauere Angabe der eingesetzten Chemotherapeutika getätigt. Es wurden nur Anthrazykline und Cyclophosphamid ausgeschlossen. Die erhöhte statistische

Heterogenität im Outcome CR in der akuten Phase liegt in den abweichenden Ergebnissen der Studien begründet. So zeigte Hesketh et al. (Hesketh, Schwartzberg et al. 2015) einen signifikanten Effekt des NK-1-RA, währenddessen dieser bei Weinstein et al. in dieser Phase fehlte. Für alle anderen Outcomes kann nur auf die Ergebnisse von Hesketh et al. verwiesen werden. Das Fazit dieser Subgruppenanalyse sprach sich für den Einsatz eines NK-1-RA unter Zytostatikatherapie mit MEC-Regimen aus. Trotzdem bleibt in diesem Feld noch ein großer Spielraum für weitere Studien. Im Rahmen dieser Arbeit kann für die MEC-Gruppe ohne Carboplatin oder Oxaliplatin keine, so deutlich durch aussagekräftige Ergebnisse begründbare, Empfehlung des Einsatzes einer Triple-Therapie zur CINV-Prophylaxe gemacht werden. Um den Stellenwert des NK-1-RA abschließend zu bewerten, muss in der reinen MEC-Gruppe eine prospektive Studie, die ausschließlich MEC-Regime ohne Carboplatin beinhaltet, durchgeführt werden.

## 5.2 Diskussion der Methoden

Die inkludierten Studien wurden nach ausgiebiger Literaturrecherche auf den Datenbanken CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) und Medline via Pubmed ausgewählt. Dadurch konnten aus einem entsprechend großen Pool an Studien die Zutreffendsten herausgefiltert werden. Ebenso wurden neue Veröffentlichungen, die auf internationalen onkologischen Kongressen vorgestellt wurden, untersucht und bei Tauglichkeit eingeschlossen. Durch die Begrenzung auf randomisiert kontrollierte Studien konnten aussagekräftige Ergebnisse begutachtet werden, die dem Standard der momentanen Forschung entsprechen. Damit wurde auch versucht den Selektionsbias so gering wie möglich zu halten, es konnten bezüglich der Verteilung und Randomisierung innerhalb der Studien keine offensichtlichen Probleme erkannt werden. Um eine aussagekräftige und umfassende Datenmenge zu erhalten, wurde sich auch bei womöglich vorliegenden Bias innerhalb einer Studie, für den Einschluss der Studie entschieden. Auch wenn die Studien nur eine kleine Studienpopulation beinhalteten. Ein Problem stellt bei der Suche und Auswahl der Studien der Verzicht auf die Veröffentlichung von Studien dar, die keinen Effekt oder auch einen negativen Effekt zeigen, wenn das initiale Anliegen war, die Wirksamkeit einer Substanz nachzuweisen (Egger and Smith 1998). Dadurch wird Publikationsbias gefördert, da die veröffentlichte Studienlage womöglich nur eine Seite präsentiert. Auch die Begrenzung der Auswahl der Studien auf rein englischsprachige Veröffentlichungen kann zu einem Bias führen (Egger and Smith 1998). Allerdings handelte es sich bei einigen großen Studien (Rapoport, Jordan et al. 2010, Hesketh, Sanz-Altamira et al. 2012, Schwartzberg, Modiano et al. 2015, Weinstein, Jordan et al. 2016) um

Arbeiten, die in internationaler Kooperation entstanden sind und sich somit nur auf Englisch als Publikationssprache geeinigt werden konnte. Die Extraktion der Daten wurde regelmäßig und wiederholt unabhängig voneinander kontrolliert und erst als alle Beteiligten zufrieden waren, beendet. Wie sich begünstigend für die Analyse herausstellte, wurden die Outcomes und Untersuchungsschwerpunkte in den Studien oft gleich gewählt, sodass aussagekräftige Vergleiche erstellt werden konnten. Allerdings war in der Subgruppe „MEC-Regime ohne Carboplatin oder Oxaliplatin“ die Datenmenge geringer und dort konnten für 3 Outcomes auch nur die Ergebnisse aus einer Studie von Hesketh, Schwartzberg et al. präsentiert werden.

## 6 Zusammenfassung

Sowohl die chemotherapie-induzierte Emesis als auch die chemotherapie-induzierte Übelkeit sind ein Teilbereich der Supportivtherapie, der schon lange Gegenstand der Forschung ist aber bis heute können nicht alle Tumorkranken vor diesen Nebenwirkungen der Chemotherapie bewahrt werden. In den letzten 25 Jahren konnten große Fortschritte erzielt werden durch die Entwicklung der 5-HT<sub>3</sub>-RAs sowie der NK-1-RAs. In der Klasse der hochemetogenen Zytostatika wird der prophylaktische Einsatz der beiden Präparate, gemeinsam mit Steroiden, bereits in den Leitlinien empfohlen. Für die große Gruppe der moderat emetogenen Zytostatika herrscht noch kein Konsens diesbezüglich, auch dadurch bedingt dass das Potenzial CINV auszulösen in dieser Gruppe von 30%-90 % reicht. Ziel dieser Arbeit war es den Fokus auf die MEC-Gruppe zu legen und zu analysieren, in wie fern ein NK-1-RA einen effektiven Zusatz zur bereits etablierten Standardtherapie aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und einem Steroid darstellt. Es wurden dazu 12 Studien und 5 Subgruppenanalysen mit insgesamt 3932 Patienten verwendet. Deren Ergebnisse wurden extrahiert, analysiert und in Forest Plots aufbereitet. Die größte Anzahl der Studien beinhaltete carboplatinhaltige Regime. Carboplatin gehört innerhalb der MEC-Gruppe zu den Substanzen mit dem höchsten emetogenen Potenzial. Dementsprechend zeigte sich auch in der Metaanalyse der Carboplatin-Subgruppe, dass ein NK-1-RA einen signifikanten Effekt auf Outcomes wie CR, kein Erbrechen, keine signifikante Übelkeit und keine Übelkeit besitzt. Auch die absoluten Risikodifferenzen überschreiten in den Outcomes CR, kein Erbrechen und keine Übelkeit die 10-Prozent-Grenze, ab der es sinnvoller Weise in Betracht gezogen werden kann, eine Veränderung der Leitlinien anzuregen. Im Gegensatz dazu konnte in der Analyse der Studien mit oxaliplatinhaltigen Regimen kein solcher signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Es scheint, dass Oxaliplatin im geringeren Maße CINV auszulösen vermag als Carboplatin. Trotz dessen gab es in dieser Gruppe sich widersprechende Ergebnisse der einzelnen Studien, so dass hier durchaus noch Klärungs- und Forschungsbedarf besteht, um fundierte Aussagen treffen zu können. Die Subgruppe der weiteren MEC-Regime war in dieser Arbeit relativ klein und es sollte daher an weiteren Analysen gearbeitet werden, sobald neue Daten verfügbar sind. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten deuten allerdings auf ein Ergebnis ähnlich des Oxaliplatins hin. Daher kann keine generelle Empfehlung der Gabe eines NK-1-RA für die gesamte MEC-Gruppe gegeben werden. Diese Metaanalyse hat aufgezeigt, dass die zusätzliche Gabe eines NK-1-RAs für Patienten, die ein carboplatinhaltiges Regime erhalten, einen wirkungsvollen Bestandteil der CINV-Prophylaxe darstellt. Für Oxaliplatin und andere MEC-Regime konnte keine Überlegenheit der Triple-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie durch die Metaanalyse

nachgewiesen werden. Auch stellt die Übelkeit ein medikamentös schwieriger behandelbares Symptom dar als die Emesis. Daher bleibt CINV ein hochaktuelles Thema und sollte trotz der bereits errungenen Erfolge im Interesse der Patienten weiterhin ein Gegenstand der Forschung sein.



## 7 Literaturverzeichnis

- (RevMan), R. M. (2014). "Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014."
- Aapro, M., A. Fabi, F. Nole, M. Medici, G. Steger, C. Bachmann, S. Roncoroni and F. Roila (2010). "Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy." Ann Oncol **21**(5): 1083-1088.
- Aapro, M. S., A. Molassiotis and I. Olver (2005). "Anticipatory nausea and vomiting." Support Care Cancer **13**(2): 117-121.
- Aridome, K., S. I. Mori, K. Baba, M. Yanagi, M. Hamanoue, F. Miyazono, K. Tokuda, H. Imamura, Y. Ogura, K. Kaneko, F. Kijima, K. Maemura, S. Ishigami and S. Natsugoe (2016). "A phase II, randomized study of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapies in colorectal cancer patients." Mol Clin Oncol **4**(3): 393-398.
- Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins and H. R. Rothstein (2010). "A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis." Research Synthesis Methods **1**(2): 97-111.
- Campos, D., J. R. Pereira, R. R. Reinhardt, C. Carracedo, S. Poli, C. Vogel, J. Martinez-Cedillo, A. Erazo, J. Wittreich, L. O. Eriksson, A. D. Carides and B. J. Gertz (2001). "Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone." J Clin Oncol **19**(6): 1759-1767.
- Carpenter, D. O., D. B. Briggs and N. Strominger (1983). "Responses of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides." Cell Mol Neurobiol **3**(2): 113-126.
- Chawla, S. P., S. M. Grunberg, R. J. Gralla, P. J. Hesketh, C. Rittenberg, M. E. Elmer, C. Schmidt, A. Taylor, A. D. Carides, J. K. Evans and K. J. Horgan (2003). "Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting." Cancer **97**(9): 2290-2300.
- du Bois, A., W. Vach, U. Cramer-Giraud, C. Thomssen, M. Glaubitz and M. Fiola (1995). "Pattern of carboplatin-induced emesis. The German Ondansetron Study Group." Anticancer Drugs **6**(5): 645-651.
- du Bois, A., W. Vach, C. Thomssen, U. Karck, H. Madjar, H. Prömpeler and H. G. Meerpohl (1994). "Comparison of the Emetogenic Potential Between Cisplatin and Carboplatin in Combination with Alkylating Agents." Acta Oncologica **33**(5): 531-535.
- Egger, M. and G. D. Smith (1998). "Bias in location and selection of studies." BMJ : British Medical Journal **316**(7124): 61-66.
- Escobar, Y., G. Cajaraville, J. A. Virizuela, R. Alvarez, A. Munoz, O. Olariaga, M. J. Tames, B. Muros, M. J. Lecumberri, J. Feliu, P. Martinez, J. C. Adansa, M. J. Martinez, R. Lopez, A. Blasco, P. Gascon, V. Calvo, P. Luna, J. Montalar, P. Del Barrio and M. V. Tornamira (2015). "Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study." Support Care Cancer **23**(9): 2833-2840.
- Goodin, S. and R. Cunningham (2002). "5-HT(3)-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile." Oncologist **7**(5): 424-436.
- Gralla, R., K. Jordan, B. Rapoport, J. C. Street and A. Carides (2010). "Assessing the magnitude of antiemetic benefit with the addition of the NK1 receptor antagonist (NK1) aprepitant for all platinum agents: Analysis of 1,872 patients (pts) in prospective randomized clinical phase III trials (RCTs)." J Clin Oncol **28**: 9057.
- Greenland, S. and J. M. Robins (1985). "Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data." Biometrics **41**(1): 55-68.
- Grunberg, S. M. (2007). "Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis." Ann Oncol **18**(2): 233-240.

Grunberg, S. M., D. Osoba, P. J. Hesketh, R. J. Gralla, S. Borjeson, B. L. Rapoport, A. du Bois and M. Tonato (2005). "Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update." *Support Care Cancer* **13**(2): 80-84.

Hesketh, P. J. (2008). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting." *N Engl J Med* **358**(23): 2482-2494.

Hesketh, P. J., M. Aapro, J. C. Street and A. D. Carides (2010). "Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy." *Support Care Cancer* **18**(9): 1171-1177.

Hesketh, P. J., K. Bohlke, G. H. Lyman, E. Basch, M. Chesney, R. A. Clark-Snow, M. A. Danso, K. Jordan, M. R. Somerfield and M. G. Kris (2016). "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update." *J Clin Oncol* **34**(4): 381-386.

Hesketh, P. J., S. M. Grunberg, R. J. Gralla, D. G. Warr, F. Roila, R. de Wit, S. P. Chawla, A. D. Carides, J. Ianus, M. E. Elmer, J. K. Evans, K. Beck, S. Reines and K. J. Horgan (2003). "The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group." *J Clin Oncol* **21**(22): 4112-4119.

Hesketh, P. J., P. Sanz-Altamira, J. Bushey and A. M. Hesketh (2012). "Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy." *Support Care Cancer* **20**(5): 1043-1047.

Hesketh, P. J., I. D. Schnadig, L. S. Schwartzberg, M. R. Modiano, K. Jordan, S. Arora, D. Powers and M. Aapro (2016). "Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy." *Cancer* **122**(15): 2418-2425.

Hesketh, P. J., L. Schwartzberg, M. Modiano, S. Arora, A. Poma and I. Schnadig (2015). "Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in moderately emetogenic chemotherapy (MEC)." *J Clin Oncol Suppl*: #9622.

Hesketh, P. J., O. Wright, G. Rosati, M. Russo, J. Levin, S. Lane, V. Moiseyenko, P. Dube, M. Kopp and A. Makhson (2012). "Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study." *Support Care Cancer* **20**(7): 1471-1478.

Higgins, J. P. and S. G. Thompson (2002). "Quantifying heterogeneity in a meta-analysis." *Stat Med* **21**(11): 1539-1558.

Hokfelt, T., B. Pernow and J. Wahren (2001). "Substance P: a pioneer amongst neuropeptides." *J Intern Med* **249**(1): 27-40.

Ito, Y., M. Karayama, N. Inui, S. Kuroishi, H. Nakano, Y. Nakamura, K. Yokomura, M. Toyoshima, T. Shirai, M. Masuda, T. Yamada, K. Yasuda, H. Hayakawa, T. Suda and K. Chida (2014). "Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy." *Lung Cancer* **84**(3): 259-264.

Jordan, K., A. Chan, R. J. Gralla, F. Jahn, B. Rapoport, D. Warr and P. J. Hesketh (2016). "2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents." *Supportive Care in Cancer*: 1-5.

Jordan, K., R. Gralla, F. Jahn and A. Molassiotis (2014). "International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice." *Eur J Pharmacol* **722**: 197-202.

Jordan, K., A. Hinke, A. Grothey, W. Voigt, D. Arnold, H. H. Wolf and H. J. Schmoll (2007). "A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis." *Support Care Cancer* **15**(9): 1023-1033.

Jordan, K., I. Kinitz, W. Voigt, T. Behlendorf, H. H. Wolf and H. J. Schmoll (2009). "Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy." *Eur J Cancer* **45**(7): 1184-1187.

Jordan, K., C. Sippel and H. J. Schmoll (2007). "Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations." *Oncologist* **12**(9): 1143-1150.

Jordan, K., W. Voigt and H. J. Schmoll (2006). "[Chemotherapy induced-vomiting--a practical guide for prevention and therapy]." *Dtsch Med Wochenschr* **131**(34-35): 1869-1872.

Jordan, K., D. G. Warr, A. Hinke, L. Sun and P. J. Hesketh (2016). "Defining the efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in different emetogenic settings-a meta-analysis." *Support Care Cancer* **24**(5): 1941-1954.

Kaushal, P., R. Atri, A. Soni and V. Kaushal (2015). "Comparative evaluation of triplet antiemetic schedule versus doublet antiemetic schedule in chemotherapy-induced emesis in head and neck cancer patients." *Ecancermedicalscience* **9**: 567.

Kimura, E., S. Niimi, A. Watanabe and T. Tanaka (1997). "[Clinical effect of two azasetron treatment methods against nausea and vomiting induced by anticancer drugs including CDDP]." *Gan To Kagaku Ryoho* **24**(7): 855-859.

Kusagaya, H., N. Inui, M. Karayama, T. Fujisawa, N. Enomoto, S. Kuroishi, Y. Nakamura, H. Matsuda, K. Yokomura, N. Koshimizu, M. Toyoshima, S. Imokawa, T. Yamada, T. Shirai, H. Hayakawa and T. Suda (2015). "Evaluation of palonosetron and dexamethasone with or without aprepitant to prevent carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with advanced non-small-cell lung cancer." *Lung Cancer* **90**(3): 410-416.

Liberati, A., D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gotzsche, J. P. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen and D. Moher (2009). "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration." *J Clin Epidemiol* **62**(10): e1-34.

Lieb, K., I. Herpfer, B. L. Fiebich and M. Berger (2002). "[Substance P-antagonists as a new class of antidepressant drugs]." *Dtsch Med Wochenschr* **127**(48): 2563-2565.

Maehara, M., T. Ueda, D. Miyahara, Y. Takahashi, K. Miyata, S. O. Nam, T. Katsuda, H. Kondo and S. Miyamoto (2015). "Clinical Efficacy of Aprepitant in Patients with Gynecological Cancer after Chemotherapy Using Paclitaxel and Carboplatin." *Anticancer Res* **35**(8): 4527-4534.

Martin, M., E. Diaz-Rubio, A. Sanchez, J. Almenarez and J. M. Lopez-Vega (1990). "The natural course of emesis after carboplatin treatment." *Acta Oncol* **29**(5): 593-595.

McCrea, J. B., A. K. Majumdar, M. R. Goldberg, M. Iwamoto, C. Gargano, D. L. Panebianco, M. Hesney, C. R. Lines, K. J. Petty, P. J. Deutsch, M. G. Murphy, K. M. Gottesdiener, D. R. Goldwater and R. A. Blum (2003). "Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone." *Clin Pharmacol Ther* **74**(1): 17-24.

Nishimura, J., T. Satoh, M. Fukunaga, H. Takemoto, K. Nakata, Y. Ide, T. Fukuzaki, T. Kudo, Y. Miyake, M. Yasui, S. Morita, D. Sakai, M. Uemura, T. Hata, I. Takemasa, T. Mizushima, Y. Ohno, H. Yamamoto, M. Sekimoto, R. Nezu, Y. Doki, M. Mori and C. C. T. G. Multi-center Clinical Study Group of Osaka (2015). "Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial." *Eur J Cancer* **51**(10): 1274-1282.

Onkologie, L. "Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL." PZ (2009). "Zulassungsantrag für Casopitant zurückgezogen." *Pharmazeutische Zeitung online* **43/2009**: 29.

Rapoport, B. L., K. Jordan, J. A. Boice, A. Taylor, C. Brown, J. S. Hardwick, A. Carides, T. Webb and H. J. Schmoll (2010). "Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study." Support Care Cancer **18**(4): 423-431.

Roila, F., D. Donati, S. Tamberi and G. Margutti (2002). "Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment." Support Care Cancer **10**(2): 88-95.

Roila, F., J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, L. H. Einhorn, E. Ballatori, E. Bria, R. A. Clark-Snow, B. T. Espersen, P. Feyer, S. M. Grunberg, P. J. Hesketh, K. Jordan, M. G. Kris, E. Maranzano, A. Molassiotis, G. Morrow, I. Olver, B. L. Rapoport, C. Rittenberg, M. Saito, M. Tonato and D. Warr (2010). "Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference." Ann Oncol **21 Suppl 5**: v232-243.

Roila, F., A. Molassiotis, J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, E. Bruera, R. A. Clark-Snow, L. L. Dupuis, L. H. Einhorn, P. Feyer, P. J. Hesketh, K. Jordan, I. Olver, B. L. Rapoport, J. Roscoe, C. H. Ruhlmann, D. Walsh, D. Warr and M. van der Wetering (2016). "2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients." Annals of Oncology **27**(suppl\_5): v119-v133.

Roila, F., A. Molassiotis, J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, E. Bruera, R. A. Clark-Snow, L. L. Dupuis, L. H. Einhorn, P. Feyer, P. J. Hesketh, K. Jordan, I. Olver, B. L. Rapoport, J. Roscoe, C. H. Ruhlmann, D. Walsh, D. Warr and M. van der Wetering (2016). "2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients." Ann Oncol **27**(suppl 5): v119-v133.

Schwartzberg, L. S., M. R. Modiano, B. L. Rapoport, M. R. Chasen, C. Gridelli, L. Urban, A. Poma, S. Arora, R. M. Navari and I. D. Schnadig (2015). "Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial." Lancet Oncol **16**(9): 1071-1078.

Takahashi, T., E. Hoshi, M. Takagi, N. Katsumata, M. Kawahara and K. Eguchi (2011). "Response to Paulo et al.: Japanese patients equally likely to benefit from aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention." Cancer Science **102**(5): 1113-1113.

Takahashi, T., Y. Nakamura, A. Tsuya, H. Murakami, M. Endo and N. Yamamoto (2011). "Pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone after administration of chemotherapeutic agents and effects of plasma substance P concentration on chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese cancer patients." Cancer Chemother Pharmacol **68**(3): 653-659.

Tanioka, M., A. Kitao, K. Matsumoto, N. Shibata, S. Yamaguchi, K. Fujiwara, H. Minami, N. Katakami, S. Morita and S. Negoro (2013). "A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy." Br J Cancer **109**(4): 859-865.

Thompson, A. J. and S. C. R. Lummis (2006). "5-HT(3) Receptors." Current pharmaceutical design **12**(28): 3615-3630.

Van Belle, S., M. R. Lichinitser, R. M. Navari, A. M. Garin, M. L. Decramer, A. Riviere, M. Thant, E. Brestan, B. Bui, K. Eldridge, M. De Smet, N. Michiels, R. R. Reinhardt, A. D. Carides, J. K. Evans and B. J. Gertz (2002). "Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869." Cancer **94**(11): 3032-3041.

Wang, S. C. and H. L. Borison (1950). "The vomiting center; a critical experimental analysis." Arch Neurol Psychiatry **63**(6): 928-941.

Warr, D. G., P. J. Hesketh, R. J. Gralla, H. B. Muss, J. Herrstedt, P. D. Eisenberg, H. Raftopoulos, S. M. Grunberg, M. Gabriel, A. Rodgers, N. Bohidar, G. Klinger, C. M. Hustad, K. J. Horgan and F.

Skobieranda (2005). "Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy." J Clin Oncol **23**(12): 2822-2830.

Weinstein, C., K. Jordan, S. Green, E. Camacho, S. Khanani, E. Beckford-Brathwaite, W. Vallejos, L. W. Liang, S. J. Noga and B. L. Rapoport (2016). "Exploration of the heterogeneity of moderately emetogenic chemotherapy on response to fosaprepitant in a randomized phase 3 trial." Annals of Oncology **27**(suppl 6).

Weinstein, C., K. Jordan, S. A. Green, E. Camacho, S. Khanani, E. Beckford-Brathwaite, W. Vallejos, L. W. Liang, S. J. Noga and B. L. Rapoport (2016). "Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial." Ann Oncol **27**(1): 172-178.

Yahata, H., H. Kobayashi, K. Sonoda, M. Shimokawa, T. Ohgami, T. Saito, S. Ogawa, K. Sakai, A. Ichinoe, Y. Ueoka, Y. Hasuo, M. Nishida, S. Masuda and K. Kato (2015). "Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin." Int J Clin Oncol.

## 8 Thesen

1. In der Gesamtanalyse aller Regime inklusive Carboplatin und Oxaliplatin ergaben sich für die Gesamtphase in den Outcomes complete response (OR=1,63 (95 % KI=1,40-1,90,  $p<0.00001$ ), kein Erbrechen (OR=2,12 (95 % KI 1,64-2,75,  $p<0,00001$ ), keine signifikante Übelkeit (OR=1,39 (95 % KI=1,11-1,75);  $p=0,004$ ) und keine Übelkeit (OR=1,34 (95 % KI=1,02-1,76),  $p=0,04$ ) statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität eines Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten in der Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der chemotherapie-induzierten Übelkeit.
2. Für carboplatinhaltige Regime wurden statistisch signifikante Ergebnisse ermittelt. In der Gesamtphase für die Outcomes complete response (OR=1,96 (95 % KI=1,57-2,45);  $p<0.00001$ ), kein Erbrechen (OR=2,12 (95 % KI 1,64-2,75,  $p<0,00001$ ), keine signifikante Übelkeit (OR=1,72 (95 % KI=1,22-2,43);  $p=0,002$ ) und keine Übelkeit (OR=1,77 (95 % KI=1,19-2,36);  $p=0,004$ ). Für die Outcomes complete response, kein Erbrechen und keine Übelkeit wurden auch absolute Risikodifferenzen von über 10 % erreicht. Diese Ergebnisse befürworten die Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten in dieser Gruppe.
3. Innerhalb der Gruppe der oxaliplatinhaltigen Regime wurde ein solcher Effekt des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten nicht nachgewiesen. In den Outcomes complete response (OR=1,34 (95 % KI= 0,88-2,04);  $p=0,17$ ), kein Erbrechen (OR=1,87 (95 % KI=0,84-4,16);  $p=0,12$ ), keine signifikante Übelkeit (OR=1,24 (95 % KI=0,59- 2,59);  $p=0,57$ ) und keine Übelkeit (OR=0,94 (95 % KI 0,53-1,65);  $p=0,82$ ) wurden keine statistisch signifikanten Resultate in der Analyse erreicht. Somit kann hier die Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten nicht empfohlen werden.
4. Die Gruppe moderat emetogener Chemotherapeutika ohne Carboplatin oder Oxaliplatin war durch eine kleinere Datenmenge gekennzeichnet. Die vorhandenen Ergebnisse zeigten für die Outcomes complete response (OR=1,46 (95 % KI=1,06-2,02);  $p=0,02$ ) und kein Erbrechen (OR=2,13 (95 % KI=1,16- 3,90)) einen positiven Effekt des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten allerdings nicht für die Outcomes keine signifikante Übelkeit (OR=1,18 (95 % KI=0,65-2,12)) und keine Übelkeit (OR=1,20 (95 % KI=0,71-2,04)).

5. Aus den Analysen ergab sich ein signifikanter Effekt für den Einsatz einer Triple-Therapie für carboplatinhaltige Regime. Für oxaliplatinhaltige Regime und andere moderat emetogene Zytostatika konnte ein vergleichbarer Effekt nicht in einem solchen Maß nachgewiesen werden. Es sind weitere Studien diesbezüglich von Nöten, um die heterogene Gruppe der moderat emetogenen Chemotherapeutika, hinsichtlich der Effektivität eines Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten, sicher einschätzen zu können.

## Anlagen

### Anlage 1 Übersichtstabelle aller Studien

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>MEC-Regime</b>										
<b>Rapoport et al. 2010</b>	429/ MTC / n.v.	226	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 12 mg PO, APR 125 mg PO  <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO	203	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo  <u>Tag 2-3:</u> OND 16 mg PO	Keine Übelkeit in der Gesamtphase	83,2 % vs. 71,3 %  188 vs. 144	73,9 % vs. 65,5 %  167 vs. 133	83,2 % vs. 71,3 %  188 vs. 144	n.v.
<b>MEC-Regime ( carboplatinhaltige Regime ausgeschlossen)</b>										
<b>Weinstein et al. 2016 (MEC- Subgruppe)</b>	487/ MTE / n.a. (25 Patienten/5.1% erhielten LEC und 10 Patienten/2.05% erhielten HEC)	245	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO DEX 12 mg PO, FAPR 125 mg IV  <u>Tag 2-3:</u> Placebo	242	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo  <u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg PO	CR in der verzögerten Phase	79,6 % vs. 73,1 %  195 vs. 177	76,3 % vs. 70,7 %  187 vs. 171	n.v.	n.v.



Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>Hesketh et al. 2015 (MEC- Subgruppe, Carboplatin ausgeschlossen)</b>	228/ MTE/ n.a.	130	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, ROL 180 mg PO <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO	98	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo  <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO	CR in der verzögerten Phase	66,9 % vs. 60,2 %  87 vs. 59	66,9 % vs. 54,1 %  87 vs. 53	80,8 % vs. 66,3 %  105 vs. 65	48,5 % vs. 43,9 %/ 73,8% vs. 68,4 %  63 vs. 43 96 vs. 67
<b>Carboplatinhaltige Regime</b>										
<b>Weinstein et al. 2016 (Carboplatin- Subg ruppe)</b>	513/ MTE/ n.v. für Carboplatin	257	<u>Tag :</u> OND 16 mg PO DEX 12 mg PO, FAPR 150 mg IV  <u>Tag 2-3:</u> Placebo	256	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo  <u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg PO	CR in der verzögerten Phase	78,2% vs. 64,1%  221 vs. 165	77,8% vs. 63,3%  200 vs. 162	n.a.	n.a.

Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>Hesketh et al. 2016 (Carboplatin- Subgruppe)</b>	401/ MTE/ n.v. für Carboplatin	192	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, ROL 180 mg PO	209	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg PO, DEX 20 mg PO, ROL 180 mg PO	CR in der verzögerten Phase	82,3 % vs. 65,6 %	80,2 % vs. 64,6 %	87,5 % vs. 73,7 %	62,5 % vs. 51,2 %/ 80,7 % vs. 72,7 %
			<u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO		<u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg PO		158 vs. 137	154 vs. 135	168 vs. 154	120 vs. 107 155 vs. 152
<b>Yahata et al. 2015</b>	297/ gynäkologische Tumoren/ Carboplatin AUC 5-6 + Paclitaxel	151	<u>Tag 1:</u> GRN or OND DEX 20 mg IV, APR 125 mg PO	146	<u>Tag 1:</u> GRN or OND DEX 20 mg IV	HSR	9,2 % vs. 7,5%	61,6 % vs. 47,3 %	78,2 % vs. 54,8 %	39,7 % vs. 33,6 % 85,4 % vs. 74,7%
			<u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO		<u>Tag 2-3:</u> Placebo		13 vs. 10	93 vs. 69	118 vs. 80	60 vs. 49 129 vs. 109

Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>Tanioka et al. 2013</b>	91/ gynäkologische Tumoren / Carboplatin AUC 5-6+ Paclitaxel or Pemetrexed	45	<u>Tag 1:</u> GRN 1 mg IV, DEX 12mg IV, APR 125 mg PO <u>Tag 2-3:</u> DEX 4 mg IV, APR 80 mg PO	46	<u>Tag 1:</u> GRN 1 mg IV, DEX 20 mg IV, Placebo  <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg IV, Placebo	CR in der Gesamtphase	62 % vs. 52 %  28 vs. 24	62 % vs. 52 %  28 vs. 24	83 % vs. 78 %  38 vs. 36	53 % vs. 39 % 83% vs. 76%  24 vs. 18 38 vs. 35
<b>Gralla et al. 2010 (Subgruppe von Rapoport 2010)</b>	192/ MTE/ n.v. für Carboplatin	102	<u>Day 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 12 mg PO, APR 125 mg PO  <u>Days 2-3:</u> APR 80 mg PO	90	<u>Day 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 20 mg PO, Placebo  <u>Days 2-4:</u> OND 16 mg PO	Keine Übelkeit in der Gesamtphase	84,3 % vs. 70%  86 vs. 63	n.v.  84,3 % vs. 70%  86 vs. 63		n.v.

Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>Ito et al. 2014</b>	133/ B ronchialkarzinom / Carboplatin AUC 6 + Paclitaxel oder Pemetrexed	66	<u>Tag 1:</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA, DEX 8 mg, Apr 125 mg <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg APR 80 mg	67	<u>Tag 1:</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA, DEX 8 mg <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg	CR in der Gesamtphase	79,9 % vs. 71,9 %  53 vs. 45	79,9 % vs. 71,9 %  53 vs. 45	n.v.	53,3 % vs. 41,7 %  35 vs. 28
<b>Maehara et al. 2015</b>	23/ gynäkologische Tumoren /n.a.	11	<u>Tag 1:</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA* 3 mg IV, DEX 16 or 8 mg IV, APR 125 mg PO <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO, DEX 8 or 4 mg PO	12	<u>Tag 1:</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA* 3 mg IV, DEX 16 or 8 mg IV <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 or 4 mg PO	CR alle Phasen	AP: 100 % vs. 50 % 11 vs. 6  VP: 100% vs. 66,7 % 11 vs. 8  OP: 100 % vs. 41.7% 11 vs. 5	100% vs. 41.7%  11 vs. 5	n.v.	90% vs. 16.7%  10 vs. 2

## Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
Kaushal et al. 2015	60/ Kopf-, Hal stumoren/ Carboplatin 300 mg/m <sup>2</sup> + Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> +5- FU 600 mg/m <sup>2</sup>	30	<u>Tag 1:</u> PALO 0,25 mg IV, DEX 12 mg IV, APR 125 mg PO <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO, DEX 16 mg PO	30	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg IV + 16 mg PO, DEX 12 mg IV <u>Tag 2-3:</u> OND 16 mg PO, DEX 16 mg PO	CR akute und verzögerte Phase nach einem früheren Klassifikations- system (Aapro, Molassiotis et al. 2005)	-       -      -	-       83,3% vs. 53,3%    25 vs. 16	70% vs. 43,3%    21 vs. 13	
Kusagaya et al. 2015	80/ Lungenkrebs/ Carboplatin AUC 6+ Paclitaxel/Pemetrexed +/- Bevacizumab or S-1	41	<u>Tag 1:</u> PALO 0,75 mg, DEX 8 mg, APR 125 mg <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg APR 80 mg	39	<u>Tag 1:</u> PALO 0,75 mg, DEX 8 mg <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg	CR in der Gesamtphase	80,5 % vs. 76,9%   33 vs. 30	80,5 % vs. 76,9%   33 vs. 30	n.v.    n.v.	

Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>Oxaliplatinhaltige Regime</b>										
<b>Hesketh et al. 2012</b>	707/ Kolorektales Karzinom/ Oxaliplatin 85- 130 mg/m <sup>2</sup>	355	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 8 mg IV, CAS 90 mg IV  <u>Days 2-3:</u> OND 8 mg PO	352	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg PO, DEX 8 mg IV, Placebo  <u>Days 2-3:</u> OND 8 mg PO	CR in der Gesamtphase	86 % vs. 85 %  305 vs. 298	86 % vs. 85 %  305 vs. 298	90 % vs. 89 %  321 vs. 315	55 % vs. 63 % 81 % vs. 79 %  194 vs. 221 281 vs. 286
<b>Gralla et al. 2010 (Subgruppe von Rapoport 2010)</b>	153/ MTE/ n.a. für Oxaliplatin	83	<u>Tag 1:</u> OND 16mg, DEX 12mg, APR 125mg PO  <u>Tag 2-3:</u> APR 80mg PO	71	<u>Tag 1:</u> OND 16mg PO, DEX 20mg PO  <u>Tag 2-4:</u> OND 16mg PO	Kein Erbrechen in der Gesamt- phase	81,9% vs. 74,6%  68 vs. 53	n.v.	81,9% vs. 74,6%  68 vs. 53	n.v.

Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimen- telles Regime	N	Kontroll- regime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolut- zahlen	CR Gesamt- phase in % / Absolut- zahlen	Kein Erbrechen Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamt- phase in %/ Absolut- zahlen
<b>Nishimura et al. 2015</b>	370/ Kolonrektales- karzinom/ Oxaliplatin>85 mg/m <sup>2</sup>	187	<u>Tag 1:</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA IV, DEX 6,6 mg and APR 125 mg PO or FAPR 150 mg IV  <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg DEX 4 mg PO Tag 2-3, FAPR: DEX 4 mg PO Tag 2, DEX 8mg PO Tag 3	183	<u>Tag 1:</u> 5-HT <sub>3</sub> -RA IV, DEX 9,9 mg  <u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg PO	Kein Erbrechen in der Gesamt- phase	95,7 % vs. 83,6 %  179 vs. 153	85 % vs. 74,3 %  159 vs. 136	95,7 % vs. 83,6 %  179 vs. 153	65,2 % vs. 59,6 % 8,8 % vs. 80,9 %  122 vs. 109 166 vs. 148

Fortführung Evidenztabelle

Referenz	Patient/ Tumor/ Chemotherapie-dosis	N	Experimentelles Regime	N	Kontrollregime	Primäre Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt in %/ Absolutzahlen	CR Gesamtphase in % / Absolutzahlen	Kein Erbrechen Gesamtphase in %/ Absolutzahlen	Keine Übelkeit/ keine signifikante Übelkeit Gesamtphase in %/ Absolutzahlen
<b>Aridome et al. 2016</b>	113/ Kolorektaleskarzinom/ FOLFOX, XELOX (Oxaliplatin > 85m <sup>2</sup> ), (FOLFIRI nur 6 Patienten verabreicht, 3 pro Gruppe)	59	<u>Tag 1:</u> OND 4mg/ GRN 3 mg/ PALO 0,75 mg, AZA 10 mg IV, DEX 6,6 mg IV. APR: 125 mg IV.	54	<u>Tag 1:</u> OND 4mg/ GRN 3 mg/ PALO 0,75 mg, AZA 10 mg IV, DEX 9,9 mg IV	CR in allen Phasen	<u>GP:</u> 79,7 % vs. 79,6 % 47 vs. 43  <u>AP:</u> 94,9% vs. 94,4% 56 vs. 51  <u>VP:</u> 79,7% vs. 79,6% 47 vs. 43	79,7% vs. 79,6%  47 vs. 43	n.v.	n.v.
			<u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg PO, DEX 4 mg PO		<u>Tag 2-3:</u> DEX 8 mg PO					

Abkürzungen: 5-FU, 5-Fluorouracil; 5-HT<sub>3</sub>-RA, 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist; AP, akute Phase; APR, Aprepitant; AUC, area under the curve; AZA, Azasetron; CAS, Casopitant; Carbo, Carboplatin; CR, complete response; DEX, Dexamethason; VP, verzögerte Phase; FAPR, Fosaprepitant; GRN, Granisetron; HEC, hoch emetogene Chemotherapie; HSR, Hypersensitivitätsreaktion; IV, intravenös; LEC, low emetogenic chemotherapy; MEC, moderat emetogene Chemotherapie; MTE, Multiple Tumorentitäten; n.v., nicht verfügbar; OND, Ondansetron; GP, Gesamtphase; PALO, Palonosetron; PO, oral; ROL, Rolapitant; sign., signifikant; vs., versus, \* Name des 5-HT<sub>3</sub>-RA war nicht angegeben, angesichts der Dosis scheint es Granisetron zu sein



## Angaben zur Person:

Name: Luisa Blättermann

Geburtsdatum: 17.01.1993

Geburtsort: Halle

Wohnort: Haselnussweg 3, 06120 Halle

Schulische Ausbildung:

1999-2003: Grundschule „Hans-Christian Andersen“ in Halle

2003-2011: Gymnasium „Christian Wolff“ in Halle/ Juli 2011: Abitur

Studium:

2011-2013: Studium der Medizin: Vorklinischer Abschnitt an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
September 2013: erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestanden

2013-2018: Studium der Medizin: Klinischer Abschnitt an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
April 2017: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Mai 2018: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Nebentätigkeiten:

2014-2017: studentische Aushilfskraft der medizinischen Fakultät; Tätigkeit in den Zweigbibliotheken der medizinischen Fakultät

04/2016-06/2016: Mitarbeit bei der Erstellung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (Koordination Prof. K. Jordan) als studentische Hilfskraft  
Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie und Onkologie; Prof. C. Müller-Tidow, aktuell PD Dr. med. L. Müller

Halle, den



## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter oder die Benutzung anderer als angegebener Hilfsmittel erstellt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken, Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit keine entgeltliche Hilfe in Anspruch genommen habe.

Halle, den

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den

## Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow, dafür dass ich an seiner Klinik diese Doktorandenstelle erhielt und so die Möglichkeit hatte dort meine Dissertation anzufertigen, sowie dessen Nachfolger Herrn PD Dr. Lutz Müller.

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. Karin Jordan bedanken für die Möglichkeit, die sie mir bot, unter ihrer Betreuung diese Arbeit zu erstellen und somit meine ersten Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten machen durfte. Die wissenschaftliche Arbeit forderte mich aber dank des für mich spannenden Themas arbeitete ich gern daran. Dies ist auch der Tatsache zu verdanken, dass sie eine freundliche, hilfsbereite und geduldige Ansprechpartnerin war und mir stets wertvolle Hilfestellungen geben konnte und mich ermutigte am Ball zu bleiben immer mit dem Ziel vor Augen. Ich bin sehr dankbar, dass sie meine Dissertation auch nach ihrem Weggang aus Halle weiterhin betreuen konnte und immer für Fragen zur Verfügung stand.

Auch Frau Dr. Franziska Jahn gilt mein Dank, da sie ebenfalls sehr bemüht war mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens einzuführen und mir gern bei Fragen und Problemen weiterhalf.

Ohne die ständige und bedingungslose Unterstützung und Zuwendung meiner Eltern hätte ich nicht so sorgenfrei mein Studium und diese Arbeit angehen und beenden können. Ich danke ihnen von Herzen für all die Möglichkeiten, die sie mir eröffnet haben und stets an meiner Seite waren.

Auch meinem Bruder Alexander, meiner Schwägerin Julia und meinem kleinen Neffen Bennett möchte ich von Herzen für ihre Unterstützung danken und all die schöne, lustige und einfach tolle Zeit, die wir in Heidelberg, Bad Krozingen und auch in Halle hatten und haben. Sie sind aufgrund ihrer eigenen sehr erfolgreichen Forschungstätigkeit große Vorbilder und haben mich bestärkt eine eigene wissenschaftliche Arbeit zu starten.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Freunden sowohl außer- als auch innerhalb des Medizinstudiums danken, insbesondere Maxi, Önör, Thea, Becci und Anja. Sie haben mich immer bestärkt und ermuntert weiterzumachen, auch wenn der Weg manchmal steinig war und sie haben immer zu mir gehalten. Ich bin so unendlich froh und dankbar, sie an meiner Seite zu haben und hoffe etwas davon an sie zurückgeben zu können und möchte sie unter keinen Umständen in meinem Leben missen.