

Aus dem Department für Innere Medizin
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll

Wirksamkeit und Verträglichkeit des NK-1 Rezeptor-Antagonisten Aprepitant in der Kombination mit Granisetron und Dexamethason bei Hochdosischemotherapien

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

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

von Franziska Jahn, geb. Müller
geboren am 13. April 1980 in Kronach

Betreuerin: PD Dr. med. Karin Jordan
Gutachter/Gutachterin: 1. Prof. Dr. med. Hans- Joachim Schmoll
2. PD Dr. med. Karin Jordan
3. Prof. Dr. med. Petra Feyer
4. Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
Eröffnung: 05.08.2010
Verteidigung: 16.12.2010

meinen Eltern

Referat

Übelkeit und Erbrechen sind nach wie vor von Patienten gefürchtete Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Dank der Entwicklung neuer antiemetischer Medikamente konnte in den letzten 20 Jahren zwar eine Verbesserung im Bereich der antiemetischen Prophylaxe erzielt werden, dennoch Erreichen bei besonders intensiven Therapieformen, wie der Hochdosischemotherapie mit Stammzellsupport, nur eine Minderheit der Patienten einen ausreichenden Schutz vor Emesis und Nausea. Aktuell stellt die Kombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist (5-HT₃-RA) und Dexamethason den empfohlenen Standard zur antiemetischen Prophylaxe bei Hochdosischemotherapie (HD-CTX) dar, die Rolle des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA) Aprepitant bleibt bisher aufgrund fehlender Studienergebnisse zu definieren.

In der vorliegenden Beobachtungsstudie erhielten 64 Patienten (Alter > 18 Jahre, Karnofsky-Index > 70%) mit HD-CTX (T-ICE bzw. Melphalan) und Stammzellsupport eine Tripelkombination antiemetischer Medikamente aus Granisetron, Dexamethason und Aprepitant jeweils an den Tagen der Chemotherapie (CTX) sowie Dexamethason und Aprepitant für zwei weitere Tage nach Abschluss der CTX. Ausgeschlossen wurden Patienten mit zusätzlicher Radiatio. Als primärer Endpunkt wurde das komplette Ansprechen (CR), definiert als kein Auftreten von Emesis sowie keine Applikation zusätzlicher antiemetischer Bedarfsmedikation im Gesamtzeitraum (d1 der CTX bis d5 nach CTX) ausgewertet. Sekundäre Endpunkte waren das akute und verzögerte Erbrechen, die Häufigkeit von Nausea, die Beobachtung unerwünschter Ereignisse nach CTCAE, sowie die Bewertung persönlicher Risikofaktoren.

Komplettes Ansprechen im Gesamtzeitraum bzw. in der akuten und der verzögerten Phase nach HD-CTX wurde bei 40 (63%) bzw. 53 (83%) und 55 (86%) der Patienten erreicht. Insgesamt kam es bei 30 (47%) der Patienten zu Nausea. Die Häufigkeit und Schwere aufgetretener unerwünschter Ereignisse des Aprepitantregimes über 4-5 Tage waren denen einer Gabe von Aprepitant über 3 Tage vergleichbar und unterschieden sich auch nicht von HD-CTX mit einer antiemetischen Therapie aus 5-HT₃-RA und Steroid ohne NK-1-RA.

Die Dreifach-antiemetische Therapie mit Aprepitant stellt damit eine sichere und gut tolerable antiemetische Prophylaxe für Patienten mit HD-CTX und Stammzellsupport dar. Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien ist aufgrund der Heterogenität erschwert. Die Autoren dieser Studie, gehen aber davon aus, dass im Vergleich zu den bisherigen Standards die zusätzliche Gabe von Aprepitant eine deutliche Verbesserung der antiemetischen Prophylaxe bei HD-CTX bewirkt.

Jahn, Franziska: Wirksamkeit und Verträglichkeit des NK-1 Rezeptor-Antagonisten Aprepitant in der Kombination mit Granisetron und Dexamethason bei Hochdosischemotherapien Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinischen Fakultät, Dissertation, 62 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | STELLENWERT VON ANTIEMESE IM BEREICH DER SUPPORTIVEN THERAPIE..... | 1 |
| 1.2 | DEFINITION | 1 |
| 1.3 | PATHOGENESE | 2 |
| 1.3.1 | <i>Neurophysiologische Mechanismen</i> | 2 |
| 1.3.2 | <i>Neurotransmitter</i> | 4 |
| 1.3.3 | <i>Serotonin</i> | 4 |
| 1.3.4 | <i>Substanz P</i> | 5 |
| 1.4 | MEDIKAMENTE | 6 |
| 1.4.1 | <i>5HT₃- Rezeptor-Antagonisten</i> | 6 |
| 1.4.2 | <i>Steroide</i> | 6 |
| 1.4.3 | <i>NK-1-Rezeptor-Antagonisten</i> | 7 |
| 1.5 | RISIKO FÜR CHEMOTHERAPIEINDUZIERTES ERBRECHEN UND ÜBELKEIT..... | 8 |
| 1.5.1 | <i>Chemotherapieabhängige Risiken</i> | 8 |
| 1.5.2 | <i>Patientenabhängige Risiken</i> | 10 |
| 1.6 | WIRKSAMKEIT UND EINSATZ DER ANTIEMETIKA | 11 |
| 2. | ZIELSTELLUNG | 13 |
| 3. | MATERIAL UND METHODIK..... | 14 |
| 3.1 | STUDIENDESIGN | 14 |
| 3.2 | SETTING | 14 |
| 3.3 | STUDIEN TEILNEHMER..... | 14 |
| 3.3.1 | <i>Einschlusskriterien</i> | 14 |
| 3.3.2 | <i>Ausschlusskriterien</i> | 15 |
| 3.4 | THERAPIEKONZEPT: | 16 |
| 3.5 | ENDPUNKTE | 17 |
| 3.6 | DATENQUELLEN UND MESSINSTRUMENTE | 17 |
| 3.7 | STATISTISCHE TESTVERFAHREN | 18 |
| 4. | ERGEBNISSE | 19 |
| 4.1 | BASELINECHARAKTERISTIKA | 19 |
| 4.1.1 | <i>Patientencharakteristika</i> | 19 |
| 4.1.2 | <i>Toxizität der HD Therapien</i> | 20 |
| 4.1.3 | <i>Ifosfamidenzephalopathie</i> | 21 |
| 4.2 | PRIMÄRER ENDPUNKT – THERAPIEANSPRECHEN (CR) | 22 |
| 4.3 | SEKUNDÄRE ENDPUNKTE | 24 |
| 4.2.1 | <i>Auftreten von Übelkeit</i> | 24 |
| 4.2.2 | <i>Therapiebezogene Differenzen - HD Melphalan versus HD T-ICE</i> | 24 |
| 4.3.3 | <i>Unerwünschte Ereignisse (AEs)</i> | 26 |
| 4.3.4 | <i>Patientenbezogene Risiken</i> | 28 |
| 5. | DISKUSSION | 30 |
| 5.1 | MONOTHERAPIE MIT 5HT ₃ - RA | 31 |
| 5.2 | MEHRFACHKOMBINATION OHNE NK-1-RA | 34 |
| 5.3 | DREIFACHKOMBINATION MIT NK-1-RA | 37 |
| 5.4 | UNTERSCHIEDE MELPHALAN / T-ICE..... | 39 |
| 5.6 | PATIENTENBEZOGENE RISIKOFAKTOREN | 40 |
| 5.7 | METHODISCHE BEWERTUNG | 41 |
| 6. | ZUSAMMENFASSUNG..... | 43 |
| 7. | LITERATUR | 44 |
| 8. | THESEN..... | 50 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| 5-HT | 5-Hydroxytryptamin |
| 5-HT ₃ -RA | 5-Hydroxytryptamin-Rezeptorantagonist (Serotonin-Rezeptorantagonist) |
| AE | Adverse Event für Unerwünschte Nebenwirkung |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| KI | Konfidenzintervall |
| CINV | Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTX | Chemotherapie |
| CR | Complete Response für Komplettes Ansprechen |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft |
| DM | Differenz der Mittelwerte |
| HD | Hochdosis |
| HD-CTX | Hochdosischemotherapie |
| i.v. | intravenös |
| MASCC | Multinational Association of Supportive Care in Cancer |
| N. | Nervus |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI | National Cancer Institute |
| NK | Neurokinin |
| NK-1-RA | Neurokinin-1-Rezeptorantagonist |
| T-ICE | Paclitaxel, Ifosphamid, Carboplatin, Etoposid |
| p.o. | per os |
| RR | Relatives Risiko |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| ULN | Upper Limit of Normal für oberhalb des Normalniveaus |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1. Einleitung

1.1 Stellenwert von Antiemese im Bereich der Supportiven Therapie

Parallel zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapieoptionen vieler Tumorerkrankungen, den damit längeren Überlebenszeiten aber auch längeren Therapiezeiträumen, entwickelt sich der Anspruch auf eine bessere Verträglichkeit der Therapien. Im Mittelpunkt der Supportiven Therapie stehen damit alle Maßnahmen und Begleittherapien, die für eine optimale Verträglichkeit der notwendigen Krebstherapie, sowohl bei chemo-, radiotherapeutischen oder chirurgischen Maßnahmen sorgen können. Befragt man Patienten vor Beginn einer Chemotherapie, welche Nebenwirkungen sie am meisten befürchten, tauchen neben Angst vor Kontrollverlust oder Schmerzen noch unter den „top ten“ die Sorge vor Übelkeit und Erbrechen auf. Eine Studie an 938 onkologischen Patienten zeigt z.B., dass 81,6% der Patienten eine therapie-induzierte Nausea als Nebenwirkung bereits vor Therapiebeginn erwarten (Hofman et al., 2004).

Übelkeit und Erbrechen haben dabei nicht nur einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, anhaltende Beschwerden können über eine Reduktion der Nahrungszufuhr zudem in eine Mangelernährung mit weiteren nachfolgenden Komplikationen (ANE- Syndrom: Anorexie, Nausea und Emesis) münden.

Eine wirksame antiemetische Prophylaxe ist somit nach wie vor Herzstück einer optimalen Supportiven Therapie, die die Voraussetzungen für eine nebenwirkungsarme und damit für den Patienten tolerable und konsequent durchführbare Behandlung schaffen soll.

1.2 Definition

Erbrechen gilt aus der Sicht der Evolutionsgeschichte zunächst als wichtiger und auch im Tierreich vorhandener Reflex, der einen Schutz vor der Aufnahme giftiger Stoffe darstellt. Typisch menschlich ist das häufig mit dem Erbrechen auftretende höchst unangenehme Gefühl von Übelkeit.

Im Zusammenhang mit der Chemotherapie sind Nausea und Emesis dagegen von vielen Patienten gefürchtete Nebenwirkungen, die den sinnvollen Schutzreflex verloren haben.

Grundvoraussetzung für eine optimale Anpassung der antiemetischen Therapie ist das Verständnis der Pathogenese. Hier ist wichtig, dass es unter Chemotherapie abhängig vom verwendeten Zytostatikum im Zeitverlauf zu Phasen stärkerer und schwächerer Symptomatik kommt. So kommt es bei einer cisplatinhaltigen Therapie ohne antiemetische Komedikation nach 1-2 Stunden zu starkem Erbrechen und Übelkeit, die im Verlauf der nächsten 24 Stunden abklingen, dann aber 2-3 Tage nach Zytostatikagabe erneut heftig auftreten. Diese Beobachtungen führten unter anderem zur Unterscheidung verschiedener Formen von chemotherapie- induzierter Emesis und Nausea im zeitlichen Verlauf.

Als *akutes Erbrechen/Übelkeit* werden die Symptome, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie/Strahlentherapie auftreten, zusammengefasst. Sie werden hauptsächlich durch Serotonin- Freisetzung aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms vermittelt.

Dagegen wird das Erbrechen und Übelkeit 24 Stunden bis zu 5 Tage nach der Chemotherapie/ oder Strahlentherapie als *verzögertes Erbrechen* bezeichnet. Hier spielt die Vermittlung durch Substanz P eine entscheidende Rolle.

Eine dritte Gruppe stellt das *antizipatorische Erbrechen* dar. Zeitlich unabhängig geht es hier im Sinne klassischer Konditionierung nach bereits stattgehabter Chemotherapie/ Strahlentherapie um Übelkeit und/oder Erbrechen, die durch unangenehme Erfahrung bei Vortherapien „erlernt“ wurden. Typischerweise treten hier Erbrechen und Übelkeit noch vor der eigentlichen Applikation des Zytostatikums auf.

1.3 Pathogenese

1.3.1 Neurophysiologische Mechanismen

Ging man früher von der Existenz eines regelrechten Brechzentrum im Bereich des Hirnstammes aus (Wang und Borison, 1950), spricht man heute eher von einer Schaltstelle dem sogenannten „central pattern generator“ (Koga und Fukuda, 1992), in der ein Zusammenspiel verschiedenster neuronaler Netzwerke im Bereich der Medulla oblongata unterschiedliche Afferenzen verarbeitet und letztlich den Vorgang Emesis und/ oder Nausea auslöst.

Bestandteil ist einmal die Area postrema am Boden der Rautengrube, die wegen der hohen Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke direkt durch hämatogene Endo- und Exotoxine beeinflusst werden kann. Zum anderen spielen verschiedene Kerngebiete von Hirnnerven eine entscheidende Rolle:

Im Nucleus tractus solitarii treffen die Afferenzen der Schleimhautinnervation von Zunge und Pharynx über den N. glossopharyngeus (IX) und N. facialis (VII) sowie der Schleimhautinnervation von Brust und Bauchraum über den N. vagus (X) über das Ganglion nodosum ein. Der Nucleus dorsalis nervi vagi erhält Informationen vom olfaktorischen System genauso wie vom Hypothalamus, der Formatio reticularis und dem Nucleus tractus solitarii und führt viszerale efferente Fasern wiederum zu Brust- und Bauchraumeingeweiden. Im Nucleus ambiguus treffen Afferenzen des N. glossopharyngeus (IX), des N. vagus (X) und N. accessorius (XI) ein. Es bestehen Verbindungen zwischen dem Nucleus tractus solitarii und Nucleus spinalis nervi trigemini (V) sowie der Pyramidenbahn und über Efferenzen zur Muskulatur des weichen Gaumens, Pharynx und Larynx schließt sich der Kreis im Reflexbogen von Husten-Würgen-Erbrechen.

Bei chemotherapieinduziertem Erbrechen und Übelkeit kommt den vagalen Afferenzen eine sehr wichtige Rolle zu (Andrews et al., 1990). Zytostatika oder Bestrahlung führen dabei über eine Irritation der Mukosa zur Stimulation der enterochromaffinen Zellen im Dünndarm, die daraufhin Mediatoren wie Serotonin, Substanz P oder Cholezystokinin ausschütten. Eng benachbarte 5-HT₃-, NK-1- und Cholezystokinin-Rezeptoren werden erregt und stellen den Ausgangspunkt der vagalen Afferenz zum Nucleus tractus solitarii und auch zur Area postrema dar (Abbildung 1).

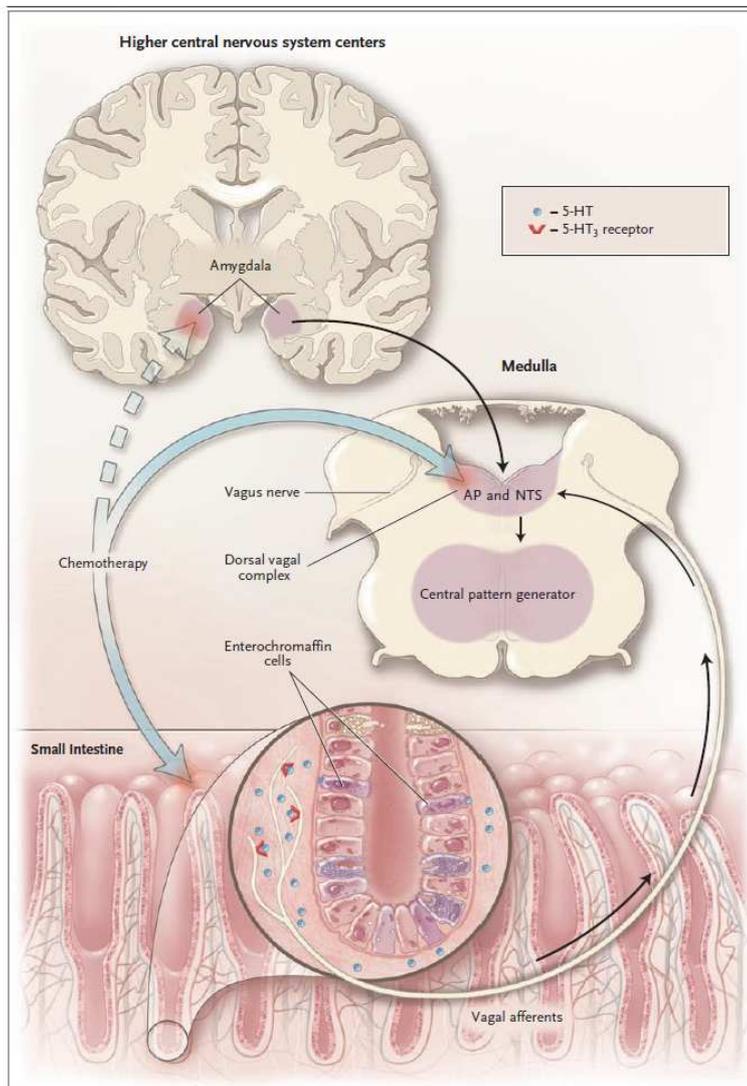


Abbildung 1:

Am Brechreflex durch Zytostatika beteiligte Strukturen (Gralla, 1983)
 modifiziert nach Hesketh (2008)

AP: Area postrema, NTS: Nucleus tractus solitarii, 5-HT: 5-Hydroxytryptamin

Außerdem erscheint eine direkte Stimulation der Area postrema (auch als Chemotherapie-Trigger-Zone bezeichnet) durch Zytostatika wahrscheinlich, nachdem im Tierexperiment eine Bindung von Opioiden und anderen dopaminergen Substanzen an die Area postrema beobachtet wurden (Carpenter et al., 1983).

Des Weiteren spielen Afferenzen aus dem Bereich des Limbischen Systems (z.B. unangenehmer Geruch, Ekel, Angst) oder aus dem Bereich des Vestibularapparates (z.B. Drehschwindel, Seekrankheit) eine Rolle.

1.3.2 Neurotransmitter

Schritt für Schritt konnten in den letzten 30 Jahren die im Prozess von Übelkeit und Erbrechen beteiligten Neurotransmitter untersucht und näher bestimmt werden. Serotonin und die Substanz P nehmen hierbei die Schlüsselpositionen ein (Hesketh, 2008). Frühere Untersuchungen konzentrierten sich auf den Transmitter Dopamin und den Dopamin D2 Rezeptor (Saller et al., 1986), daher gehörten auch Dopaminrezeptorantagonisten zu den ersten Medikamenten mit nachweislich antiemetischem Effekt (Gralla, 1983).

1.3.3 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist als Transmitter an multiplen Mechanismen beteiligt. Im ZNS nimmt es neben der Rolle von Steuerung und Auslösen von Erbrechen und Übelkeit unter anderem wichtige Funktionen bei der Kontrolle von Schlaf- und Wachrhythmus, der Nahrungsaufnahme, im Affektverhalten, Wärmehaushalt und in der Schmerzverarbeitung ein. Daneben ist Serotonin im Rahmen der Thrombozytenaggregation, der Vasokonstriktion und Darmmotilität wirksam (Marsden, 1991). Hauptspeicherort des Serotonins ist der Gastrointestinaltrakt und hier sind es wiederum die enterochromaffinen Zellen, in denen sich ca. 80% des Gesamtserotonins befinden. Die anderen 20% verteilen sich auf Mastzellen, Thrombozyten, periphere Arterien und andere innere Organe sowie auf die serotonergen Neuronen des ZNS.

Neben anderen Neurotransmittern kann besonders auch eine zytostatika-induzierte Radikalbildung der Darmschleimhaut oder eine direkte Schädigung der enterochromaffinen Zellen durch Zytostatika eine Freisetzung des Serotonins aus den enterochromaffinen Zellen bewirken (Miller et al., 1994; Hesketh, 2008).

Die Wirkung erfolgt über den 5-HT₃-Rezeptor, der als serotoninabhängiger Kationenkanal über eine rasche Depolarisierung zu einem Anstieg der Ca²⁺-Konzentration im Zytosol führt und unter anderem eine Freisetzung weiterer Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, GABA, Serotonin und auch Substanz P bewirkt (Peroutka und Snyder 1979; Andrews und Bhandari, 1993). 5-HT₃-Rezeptoren lassen sich einmal auf prä- und postganglionären Neuronen des peripheren Nervensystems bzw. in sensorischen und autonomen peripheren Ganglien und zum

anderen in kortikalen und limbischen Regionen des Gehirns finden, mit besonders hoher Dichte im Bereich der Area postrema am Boden der Rautengrube.

Die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen mit einem nachweislichen Ausschüttungspeak 6 Stunden nach Chemotherapieapplikation wird heute als wichtigste Ursache der durch Chemotherapien ausgelösten akuten Emesis gewertet.

1.3.4 Substanz P

Auch die Substanz P, ein biogenes Amin, das wie Neurokinin A und B sowie Substanz K zu den Neurokininen gehört, gilt als wesentlicher Transmitter beim zytostatika-induzierten Erbrechen. Substanz P ist überall im Körper, in besonders hohen Konzentrationen aber im Bereich des Tractus solitarius, der Area Postrema, im dorsalen Vagus Kern, in den Basalganglien und im limbischen System zu finden (Hokfelt et al., 2001). Sie wirkt auf die glatte Muskulatur von Darm und Bronchien, steigert die Salivation und Chemotaxis. Außerdem tritt über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid eine Vasodilatation ein. Zentralnervös ist die Substanz P an der Schmerzleitung und, unter Mitbeteiligung anderer Transmitter wie GABA, Serotonin und Acetylcholin, an der Stressreaktion und der Affektverarbeitung beteiligt (DeVane, 2001; Blier et al., 2004).

Als Rezeptoren für Neurokinine können bis heute 3 Rezeptorsubtypen unterschieden werden, die als NK-1, NK-2 und NK-3 Rezeptoren bezeichnet werden, wobei für Substanz P die höchste Affinität zum Neurokinin-1-Rezeptor besteht. Hauptlokalisationsort des Rezeptors, eines heptahelikalen Transmembranproteins (Abbildung 2), ist das ZNS, allerdings ist auch ein Vorkommen im Gastrointestinaltrakt beschrieben (Diemunsch und Grelot, 2000; Hokfelt et al., 2001).

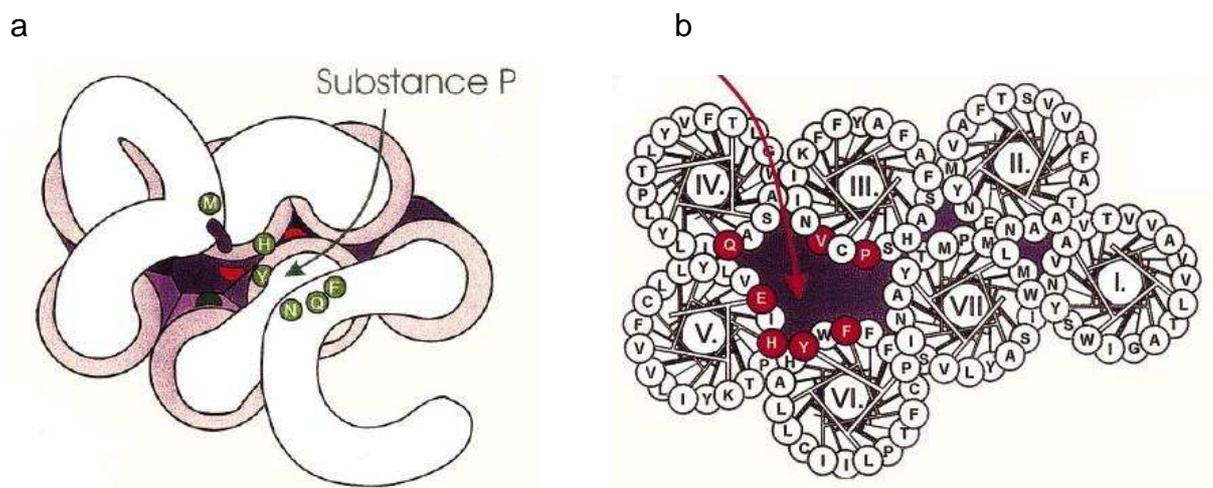


Abbildung 2: Neurokinin-1-Rezeptor (die grünen Kreise markieren die Bindungsstellen von Substanz P), modifiziert nach Hokfelt (2001)

Durch Zytostatika kommt es einmal zur Freisetzung von Substanz P aus den enterochromaffinen Zellen des gastrointestinalen Traktes und zum anderen zur Aktivierung der NK-1-Rezeptoren im Bereich des Nucleus tractus solitarius und der Area postrema. Die Freisetzung von Substanz P aus den zentralen Neuronen sind für das Entstehen von Übelkeit und Erbrechen gerade in der verzögerten Phase nach Zytostatikagabe verantwortlich.

1.4 Medikamente

1.4.1 5HT₃- Rezeptor-Antagonisten

Durch die Einführung der 5-HT₃-RA hat sich die antiemetische Therapie zu Beginn der 90iger Jahre deutlich verbessert. Zur Anwendung sind derzeit 5 Rezeptor-Antagonisten zugelassen: Ondansetron (Zofran®), Granisetron (Kevatril®), Dolsasetron (Anemet®), Tropisetron (Navoban®) und neuerdings Palonosetron (Aloxi®). Sie gelten als Basismedikamente zur Prophylaxe von Nausea und Emesis bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie.

Im Wesentlichen sind die 5-HT₃-RA bei äquipotenter Dosierung als ebenbürtig zu betrachten (Jordan et al., 2005; Jordan et al., 2007).

5-HT₃-RA bewirken hochselektiv eine kompetitive Blockade peripherer und zentraler 5-HT₃-Rezeptoren. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der 5-HT₃-RA sind hinsichtlich ihrer Bindungsaffinität am Rezeptor und der prozentualen Proteinbindung (mit Ausnahme von Palonosetron) vergleichbar. Unterschiedlich zeigen sich dagegen die Halbwertszeiten der 5-HT₃-RA, die zwischen 4 Stunden (Ondansetron) und 40 Stunden (Palonosetron) differieren (Gralla, 1992; Apro, 1993; Apro, 2002; Jordan et al., 2007). Leichte Kopfschmerzen, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und Obstipation werden als häufige Nebenwirkungen beschrieben. Insgesamt betrachtet zeigt sich diese Medikamentengruppe aber von guter Verträglichkeit. Zu beachten gilt, dass zur optimalen Dosierung die geringste wirksame Menge ausreichend ist, da nach der Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren eine weitere Dosissteigerung keinen Effekt mehr hat. Durch die gute orale Bioverfügbarkeit von 50-80% ist die orale der intravenösen Applikation ebenbürtig, die Einmalgabe steht der Mehrfachgabe in Wirksamkeit nicht nach (Apro, 2002; Hesketh, 2008).

1.4.2 Steroide

Der antiemetische Wirkmechanismus der Steroide ist nicht detailliert bekannt. Dennoch gelten die Steroide bei fehlenden Kontraindikationen als fester Bestandteil sowohl der Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens (Ioannidis et al., 2000; Grunberg, 2007). So werden die Kortikosteroide sowohl als Monotherapie bei Substanzen geringer emetogener Potenz verwendet, als auch als Komedikation mit 5-HT₃-RA oder NK-1-RA kombiniert. Das am häufigsten verwendete und damit mit den besten Erfahrungswerten ausgestattete Steroid ist Dexamethason, das eine 7,5 mal stärkere glukokortikoide Wirkung besitzt als Prednisolon. Bei

einer Halbwertszeit von ca. 36 Stunden können bei kontinuierlicher Gabe daher durchaus Nebenwirkungen durch eine Suppression der Nebennierenrinde mit sich entwickelnder Atrophie auftreten. Bei der kurzfristigen, stoßhaften antiemetischen Applikation kommt es laut Studienlage dagegen nur selten zu schwerwiegenden Komplikationen (Jordan et al., 2009). Während ein Cushing-Syndrom oder eine steroidinduzierte Psychose kaum beobachtet werden (Ioannidis et al., 2000), ist auf die zusätzliche immunsuppressive Wirkung und den Glukosestoffwechsel zu achten. Die empfohlenen Dosierungen für Dexamethason schwanken, nicht zuletzt wegen der inhomogenen Studienlage. In Anpassung an die entsprechende Komedikation (5-HT₃-RA, NK-1-RA) werden zwischen 8 und 20mg Dexamethason verabreicht. Bei gleichzeitiger Gabe eines NK-1-RA wird wegen der leichten Cytochrom P-450 Inhibition eine Dosis von 8-12mg Dexamethason empfohlen. Insgesamt lässt sich über die Zeit eine langsame Dosisreduktion bei der Dexamethasonapplikation beobachten. So wird bei Mehrtageschemotherapien und Hochdosistherapie 8mg Dexamethason als ausreichende und verträgliche Dosis angesehen (IGFRA, 2004; Roila et al., 2006).

1.4.3 NK-1-Rezeptor-Antagonisten

Die Zulassung von Aprepitant 2003 hat eine weitere durchschlagende Verbesserung der Prophylaxe von akuten und auch besonders verzögerten Symptomen nach Chemotherapieapplikation erbracht. In den Zulassungsstudien (Hesketh, 2003; Poli-Bigelli et al., 2003) konnte zunächst bei hoch-emetogenen Chemotherapien eine bis zu 20% bessere Ansprechrate einer Dreifachtherapie mit Aprepitant, Dexamethason und 5-HT₃-RA nachgewiesen werden. Mittlerweise zeigen auch mehrere Phase-3-Studien zur Tripeltherapie bei moderat emetogener Chemotherapie einen deutlichen Benefit in der Prophylaxe auf (Rapoport et al., 2010). Auch die NK-1-RA besitzen ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Appetitlosigkeit wird als häufigste Begleiterscheinung genannt, außerdem wird von gastrointestinalen Symptomen wie Diarrhoe oder Obstipation sowie gehäuft auftretendem Schluckauf (ca. 4-5%) berichtet.

Unter der Metabolisierung von Aprepitant kommt es auch zu einer moderaten Inhibition von CYP3A4. Daher hat eine Komedikation mit anderen CYP3A4 inhibierenden Wirkstoffen (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin) vorsichtig und kontrolliert zu erfolgen, da die dann verminderte CYP3A4 Aktivität die Plasmakonzentration der Medikamente erhöht (Blum et al., 2003; Pendergrass et al., 2004). Da auch Dexamethason über CYP3A4 metabolisiert wird, ist in Kombination mit Aprepitant in den aktuellen Leitlinien eine maximale Dosis von 12mg Dexamethason empfohlen (McCrea et al., 2003).

1.5 Risiko für chemotherapieinduziertes Erbrechen und Übelkeit

Wie hoch das Risiko ist, nach der Applikation von Chemotherapeutika zu Erbrechen oder unter Übelkeit zu leiden, hängt in erster Linie von der Art des Zytostatikums ab. Daneben spielen aber auch persönliche, patientenabhängige Faktoren eine wichtige Rolle.

1.5.1 Chemotherapieabhängige Risiken

Bereits 1997 wurde ein Schema erarbeitet, dass Chemotherapeutika in Bezug auf ihre Emetogenität in 5 Gruppen einteilte (Hesketh, 1997). Dieses Schema wurde mehrfach umgearbeitet und verändert und beinhaltet seit der Perugia Consensus Konferenz von 2004 nur noch vier emetogene Gruppen, denen alle intravenösen und oralen Zytostatika zugeordnet werden (Roila et al., 2006). Sie reichen von einem Level mit minimalem Risiko, definiert als Risiko von weniger als 10% nach Zytostatikagabe zu Erbrechen, bis zur Gruppe des höchsten Risikos, in der die Wahrscheinlichkeit zu Erbrechen bei über 90% liegt, wenn keine suffiziente antiemetische Therapie erfolgt (Siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikokategorien der Zytostatika für Erbrechen

| Emesis-Risiko | Akute Emesis | Verzögerte Emesis |
|------------------|--------------|-------------------|
| hoch (> 90%) | ++ | ++ |
| moderat (30-90%) | ++ | + |
| gering (10-30%) | + | - |
| minimal (< 10%) | - | - |

+: gesteigertes Emesis-Risiko, -: geringeres Emesis-Risiko

Quellen: (Hesketh et al., 1997; Koeller et al., 2002; Gralla et al., 2005)

Die antiemetische Therapie ist daher der entsprechenden Gruppenzugehörigkeit (hoch, moderat, gering und minimal) der verwendeten Zytostatika anzupassen. Bei mehreren Medikamenten gibt dasjenige mit der höchsten emetogenen Potenz den Ausschlag für die Festlegung der Emesisprophylaxe, ein additives Moment besteht bei einer Kombinationschemotherapie nicht (Kris et al., 2006; Warr et al., 2010). Außerdem ist das Risiko zu Erbrechen größer bei intravenöser Applikation, hoher Dosierung und schneller Verabreichungsgeschwindigkeit der Zytostatika.

Die Zugehörigkeit der Zytostatika zu den Risikogruppen wird regelmäßig in internationalen Expertengremien wie der MASCC anhand der Studienlage überprüft und neue Medikamente eingefügt (Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: Emetogenes Potential intravenös applizierter Zytostatika

| Hoch (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90%) | |
|--|---|
| Carmustin, BCNU | Lomustin |
| Cisplatin | Mechlorethamin |
| Cyclophosphamid (> 1500 mg/m ²) | Pentostatin |
| Dacarbazin, DTIC | Streptozotocin |
| Dactinomycin, Actinomycin D | |
| Moderat (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 30-90%) | |
| Altretamin | Idarubicin |
| Azacitidin | Ifosfamid |
| Bendamustin | Irinotecan |
| Carboplatin | Melphalan i.v. |
| Clofarabin | Mitoxantron (> 12 mg/m ²) |
| Cyclophosphamid (< 1500 mg/m ²) | Oxaliplatin |
| Cytarabin (> 1 g/m ²) | Treosulfan |
| Daunorubicin | Trabectedin |
| Doxorubicin | |
| Epirubicin | |
| Gering (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 10-30%) | |
| Alemtuzumab | Mitoxantron (< 12 mg/m ²) |
| Asparaginase | Paclitaxel |
| Bortezomib | Panitumumab |
| Catumaxumab | Pegasparaginase |
| Cetuximab | Pemetrexed |
| Cytarabine (< 1 g/m ²) | Teniposid |
| Docetaxel | Thiopeta |
| Etoposid i.v. | Topotecan |
| 5-Fluorouracil | Trastuzumab |
| Gemcitabin | |
| Ixabepilon | |
| Methotrexat (> 100 mg/m ²) | |
| Minimal (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10%) | |
| Bleomycin | α -, β -, γ - Interferone |
| Bevacizumab | Mercaptopurine |
| Busulfan | Methotrexat (< 100 mg/m ²) |
| Chlorambucil | Thioguanin |
| Cladribine | Vinblastin |
| Cytarabin (< 100 mg/m ²) | Vincristin |
| Fludarabin | Vinorelbin |
| Hydroxyurea | |

Tabelle 3: Emetogenes Potential oral applizierter Zytostatika

| | |
|-------------------|--|
| Hoch | (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90%) |
| Hexamethylmelamin | Procarbazin |
| Moderat | (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 30-90%) |
| Cyclophosphamid | Temozolomid |
| Imatinib | Vinorelbin |
| Gering | (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 10-30%) |
| Capecitabin | Lapatinib |
| Etoposid | Lenalidomid |
| Everolimus | Sunitinib |
| Fludarabin | Thalidomid |
| Minimal | (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10%) |
| Chlorambucil | Melphalan |
| Erlotinib | Methotrexat |
| Gefitinib | Sorafenib |
| Hydroxyurea | 6-Thioguanin |

1.5.2 Patientenabhängige Risiken

Zu den durch die Therapie vorgegebenen Risiken kommen zudem noch spezifische, vom Patienten abhängige Risikofaktoren. So leiden Frauen häufiger unter Übelkeit als Männer, jüngere Patienten stärker als Patienten über 35 Jahre. Dazu kommen bereits erlebte Übelkeit in Form von Reisekrankheit, anhaltende Übelkeit während einer früheren Schwangerschaft oder einer vorausgegangenen Therapie. Geringer regelmäßiger Alkoholgenuß wird ebenfalls zu den patientenbezogenen Risikofaktoren gezählt, wohingegen regelmäßiger exzessiver Alkoholgenuß das Risiko von Nausea und Emesis nach Chemotherapie eher verringert (Roila et al., 1991).

Tabelle 4: Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen

Erhöhtes Risiko

- weibliches Geschlecht
- jugendliches Alter (<35)
- vorangegangene Chemotherapie mit Nausea/Emesis
- anamnestisch Schwangerschaftserbrechen
- anamnestisch Reisekrankheit
- ängstliche Persönlichkeit

Vermindertes Risiko

- männliches Geschlecht
- fortgeschrittenes Alter
- guter Allgemeinzustand
- regelmäßiger starker Alkoholkonsum >10 Getränke pro Woche

Quellen: Pollera und Giannarelli (1989); Roila et al. (1991); Osoba et al. (1997); Morrow et al. (2002); Jordan et al. (2009)

1.6 Wirksamkeit und Einsatz der Antiemetika

Seit 2004 wird in den Leitlinien für Antiemese der führenden Fachgesellschaften (ASCO, MASCC, NCCN) die Dreifachtherapie bestehend aus Dexamethason, 5-HT₃-RA und dem NK-1-RA Aprepitant als Standardtherapie bei hoch emetogener und moderat emetogener (wenn auf Cyclophosphamid und Antrazyklin basierend) 1-Tages Chemotherapie befürwortet (Kris et al., 2006; Roila et al., 2006).

Wegen fehlender Studiendaten kann für die antiemetische Therapie bei HD-CTX bislang keine evidenzbasierte Empfehlung für die Dreifachantiemese gegeben werden.

Die Einführung der 5-HT₃-RA hat die Kontrolle von Emesis auch bei der HD-CTX deutlich verbessert. Das Hinzufügen von Dexamethason zum antiemetischen Regime führte zu einer weiteren deutlichen Verbesserung der Kontrolle der CINV bei HD-CTX (Einhorn et al., 2005). Eine ganze Reihe von Studien hat sich mit der Wirkung der 5-HT₃-RA und Dexamethason bei Patienten mit HD-CTX und nachfolgender Stammzelltransplantation auseinandergesetzt (Trigg und Inverso, 2008).

Gemeinsam ist diesen Studien eine deutliche Verbesserung der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen in der akuten Phase, bei nachlassender Wirksamkeit in der verzögerten Phase nach der HD-CTX.

So konnte z.B. mit der Applikation von Dexamethason und 5-HT₃-RA zwar ein 90%iges Ansprechen (CR definiert als kein Erbrechen und keine bis milde Übelkeit) am Tag 1 der CTX erreicht werden, die Ansprechraten verringern sich aber an den Folgetagen bis auf 50% (Walsh et al., 2004).

Eine andere Studie (Frakes et al., 1997) berichtet von guter Kontrolle (CR und gutes Ansprechen definiert als nicht mehr als 3 Episoden von Emesis in 24 h) in den ersten 5 Tagen der Chemotherapie mit Ansprechraten zwischen 75 und 97%, zeigt aber Episoden schwerer verzögerter Emesis bei 8 der 27 Patienten (29,6%) während der 8 Tage nach Retransfusion der Stammzellen.

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008, die verschiedene antiemetische Regime bei HD-CTX vergleicht, wertet die Ergebnisse aus Studien mit Tripelkombination wegen ihrer geringen Fallzahlen als noch unzureichend (Trigg und Inverso, 2008; Bubalo et al., 2007; Paul, et al., 2010). Daher gelten Dexamethason und 5-HT₃-RA weiterhin als Standard in der antiemetischen Therapie bei HD-CTX. Die Rolle von Aprepitant muss hier noch definiert werden. Auch in den aktualisierten Leitlinien der MASCC/ESMO wird die Kombination aus 5-HT₃-RA und Dexamethason nach wie vor als Standardtherapie bei HD-CTX definiert (Herrstedt und Roila, 2009).

Tabelle 5: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der interdisziplinären Leitlinien der DKG (Jordan et al., 2008; Jordan et al., 2009)

| Emetogenes Potential | Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie) | Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX) |
|----------------------|---|---|
| Hoch | <p>5-HT₃-RA Granisetron; 2 mg p.o./1mg i.v. Ondansetron; 16-24 mg p.o./8 mg i.v. Palonosetron; 0,25 mg i.v. Tropisetron; 5 mg p.o./i.v. Dolasetron; 200 mg p.o./100 mg i.v.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Steroid Dexamethason; 12 mg p.o./i.v.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>NK-1-RA Aprepitant; 125 mg p.o. oder Fosaprepitant 115 mg i.v.</p> | <p>Steroid Dexamethason; 8 mg p.o./i.v. Tag 2-4</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>NK-1-RA Aprepitant; 80 mg p.o. Tag 2-3</p> |
| Moderat | <p>1. Bei Anthrazyklin-/ Cyclophosphamid (AC)- basierten Chemotherapien</p> <p>wie bei hoch emetogener Chemotherapie</p> <p>2. andere Chemotherapien: 5-HT₃-RA, Palonosetron bevorzugt</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Steroid Dexamethason; 8 mg p.o/ i.v.</p> | <p>1. Bei Anthrazyklin-/ Cyclophosphamid (AC)- basierten Chemotherapien</p> <p>NK-1-RA Aprepitant, 80 mg p.o. Tag 2-3</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>(Steroid)¹ Dexamethason, 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3</p> <p>2. andere Chemotherapien: Steroid Dexamethason, 8 mg p.o /i.v. Tag 2-3</p> <p style="text-align: center;">alternativ (nicht 1. Wahl)</p> <p>5-HT₃-RA, (Dosis s.o.)</p> <p style="text-align: center;">alternativ</p> <p>Metoclopramid 3-4x tgl. 30-40 Trpf.²</p> |
| Gering | <p>Steroid Dexamethason; 8 mg p.o./i.v.</p> | keine Routineprophylaxe |
| Minimal | keine Routineprophylaxe | keine Routineprophylaxe |

¹Die Steroidgabe bei AC-basierter Chemotherapie in der verzögerten Phase ist aufgrund fehlender Studiendaten nicht Bestandteil der MASCC/ESMO Leitlinien, wird aber von den Experten als sinnvoll erachtet.

²Metoclopramid ist nicht Bestandteil der MASCC/ESMO Leitlinien

2. Zielstellung

Ziel dieser Studie war es, die Effektivität und Sicherheit einer Dreifach-antiemetischen Therapie bei Patienten mit HD-CTX zu untersuchen.

Zentrale Fragestellung: Wie häufig sprechen onkologischen Patienten, die mit einer HD-CTX mit Stammzellsupport behandelt werden, komplett auf die Prophylaxe mit einer Dreifach-antiemetischen Therapie aus 5-HT₃-RA, Dexamethason und NK-1-RA an?

Das komplette Ansprechen (CR) wird hierbei als keine Emesis und keine Gabe zusätzlicher antiemetischer Medikation während der Tage der Applikation der CTX bis 5 Tage nach Ende der CTX definiert.

Nebenzielvariablen sind die Häufigkeit von chemotherapie-induzierter Emesis und Nausea in der akuten und verzögerten Phase nach Chemotherapie, das Auftreten unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Kriterien sowie die Bewertung der persönlichen Risikofaktoren.

Die Effektivität der Dreifach- antiemetischen Therapie aus 5-HT₃-RA, Dexamethason und NK-1-RA wird zum einen durch das komplette Ansprechen, also das Fehlen von Emesis, bzw. die fehlende Notwendigkeit der Einnahme zusätzlicher antiemetischer Medikamente definiert, zum anderen wird die Häufigkeit der auftretenden Übelkeit im Untersuchungszeitraum ausgewertet.

Weiterer Untersuchungsschwerpunkt ist die Frage nach der Toxizität dieser Therapie. Daher erfolgt ein Monitoring und Auswertung der AE mit den wichtigsten Nebenwirkungen und Komplikationen wie Fieber und Infektion, Mukostitis, gastrointestinale Beschwerden sowie bestimmter Laborparameter wie Nierenretentionsparameter, Leberenzyme und Blutbild.

Einen dritten Schwerpunkt bilden möglichen Einflussvariablen auf die Wirksamkeit der Tripeltherapie. Dazu werden Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter oder anamnestisch bekannte Übelkeit in ihrem Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe ausgewertet. Außerdem werden die beiden HD-CTX T-ICE und Melphalan in ihrem Ansprechen verglichen.

Die Hypothese war, dass eine Dreifach- antiemetische Therapie aus NK-1-RA, 5-HT₃-RA und Steroid auch bei Patienten mit unterschiedlichen Formen von HD-CTX zu empfehlen ist, weil sie einen wirksameren Schutz vor Emesis und Nausea bildet und zudem sicher anzuwenden ist.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des NK-1-RA Aprepitant (APR) in der Kombination mit Granisetron und Dexamethason bei HD-CTX wurde geplant, durchgeführt und ausgewertet als nicht randomisierte, monozentrische Querschnittsstudie.

Die Durchführung erfolgte unter Berücksichtigung der Erklärung von Helsinki und den Guidelines für good clinical practice. Der Ergebnisbericht wurde nach den Empfehlungen des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology - STROBE Statement für Querschnittsstudien erstellt (von Elm et al., 2008).

3.2 Setting

Ausführungsort war die Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle, hier wurden die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär behandelt.

Der Rekrutierungszeitraum betrug 18 Monate (03.2007 – 09.2008). Innerhalb dieser Periode wurden alle Patienten, welche eine HD-CTX erhielten und die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen. Festgesetzte Messzeitpunkte waren am Tag vor Beginn der Therapie, die Tage während der CTX (akute Phase) sowie die 5 Tage nach der Beendigung der CTX (d1-5, verzögerte Phase). Der Beobachtungszeitraum für „Adverse events“ berücksichtigte die Zeit während der CTX und die Zeit nach CTX. Diese wurde in eine frühe (<10 d nach CTX) und eine spätere Phase (>10d nach CTX) eingeteilt.

3.3 Studienteilnehmer

Eingeschlossen wurden alle Patienten zwischen 18-80 Jahren, die im Referenzzeitraum eine HD-CTX mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation erhalten haben und die Einschlusskriterien erfüllten.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18
- Vorhandensein eines malignen Tumorleidens
- Indikation zur HD-CTX
- HD-CTX mit mindestens moderat emetogenem Level
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Karnofsky-Index ≥ 70 vor Beginn der HD-CTX
- Erfüllung folgender hämatologischer und laborchemischen Kriterien:
 - Leukozytenzahl $\geq 3,0$ Gpt/l
 - Thrombozyten ≥ 100 Gpt/l

- Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
 - ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
 - Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
- Einverständniserklärung des Patienten zur HD-CTX mit Rückgabe peripherer Blutstammzellen und der begleitenden Supportiven Therapie

3.3.2 Ausschlusskriterien

- Andere Formen von CTX
- Parallele Strahlentherapie
- Symptomatische Hirnmetastasen
- Alter < 18 Jahre
- Karnofsky- Index $< 70\%$
- Nichterfüllung einer der folgenden hämatologischen und laborchemischen Kriterien
 - Leukozytenzahl $< 3,0 \text{ Gpt/l}$
 - Thrombozyten $< 100 \text{ Gpt/l}$
 - Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$
 - ASAT/ALAT $> 2,5 \times \text{ULN}$
 - Kreatinin $> 2,5 \times \text{ULN}$
- Antiemetika zusätzlich zur Studienmedikation (nicht im Rahmen der antiemetischen Bedarfsmedikation):
 - 5-HT₃-RA (z.B. Granisetron, Ondansetron)
 - Steroide (z.B. Dexamethason, Methylprednisolon; Ausnahme: topische Steroide bei Hauterkrankungen, inhalative Steroide bei respiratorischen Erkrankungen)
 - Benzamide und deren Abkömmlinge (Metoclopramid, Domperidon, Alizaprid)
 - Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Alprazolam, Flunitrazepam, Nitrazepam); Ausnahme: bei Indikation als Schlaftablette, keine Ausnahmeindikation für Lorazepam
 - Phenothiazine (z.B. Levopromazin, Promethazin)
 - Butyrophenone (z.B. Haloperidol, Droperidol)
 - Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin)
 - Anticholinergika (z.B. Scopolamin)
 - Cannabinoide
 - Mirtazapin
 - Olanzapin
- Starke CYP3A4 Induktoren wie z.B. Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin

3.4 Therapiekonzept:

Im Untersuchungszeitraum wurden zwei unterschiedliche Formen von HD-CTX angewendet. Zum einen HD Melphalan über zwei Tage mit 100 mg/m² pro Tag bei Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren bzw. zwei Tage mit 70 mg/m² pro Tag bei Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren. Das andere HD-CTX-Regime, T-ICE, bestand aus Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid und erstreckte sich über drei Tage. Die genauen Dosierungen können den unten stehenden Tabellen (Tabellen 6 und 7) entnommen werden. Bei beiden Hochdosis-Schemata folgten der CTX ein therapiefreier Tag und danach die Stammzellrückgabe, die damit dem d 2 der verzögerten Phase entspricht.

Tabelle 6: **HD Melphalan**

| | d 1 | d 2 | d 4 |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Alter 18-60 | 100 mg/m ² | 100 mg/m ² | PBSC ¹ |
| Alter 60-70 | 70 mg/m ² | 70 mg/m ² | PBSC |

¹ PBSC= periphere Blutstammzellen

Tabelle 7: **HD T-ICE**

| | d 1 | d 2 | d 3 | d 5 |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| Paclitaxel | 200 mg/m ² | | | |
| Carboplatin | 330 mg/m ² | 330 mg/m ² | 330 mg/m ² | |
| Etoposid | 330 mg/m ² | 330 mg/m ² | 330 mg/m ² | |
| Ifosfamid | 3300 mg/m ² | 3300 mg/m ² | 3300 mg/m ² | |
| | | | | PBSC ¹ |

¹ PBSC= periphere Blutstammzellen

Im Rahmen der Studie wurde den Patienten eine antiemetische Prophylaxe mit Aprepitant, Dexamethason und Granisetron verabreicht (Tabelle 8). Die Einnahme bzw. Applikation der Medikamente erfolgte 1h vor Beginn der CTX.

Andere Antiemetika wie z.B. Metoclopramid oder Neuroleptika waren während der Studie nicht erlaubt, Benzodiazepine, mit Ausnahme von Lorazepam, nur als Schlafmedikation zugelassen.

Tabelle 8: **Antiemetische Prophylaxe**

| | d1 der CTX | d2 & d3¹ der CTX | d1 & 2 nach CTX |
|-------------------|-----------------------|--|----------------------------|
| Aprepitant p.o. | 125 mg/m ² | 80 mg/m ² | 80 mg |
| Dexamethason i.v. | 8 mg | 8 mg | 8 mg |
| Granisetron i.v. | 1 mg | 1 mg | ----- |

¹nur bei HD T-ICE

3.5 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde das komplette Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe, also kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Medikation im gesamten Beobachtungszeitraum (akute und verzögerte Phase) definiert. Dazu wurde das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen täglich abgefragt und dokumentiert.

Sekundäre Endpunkte waren die differenzierte Auswertung des kompletten Ansprechens in der akuten Phase (während der CTX) und der verzögerten Phase (d 1-5 nach CTX) für die Emesis, die Erhebung der Nausea in der akuten, verzögerten und gesamten Phase, sowie die Auswertung aller unerwünschten Ereignisse (Adverse events = AE). Diese wurden gemäß der Klassifizierung von Toxizitäten das CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institutes (NCI) Version 3 aufgenommen und eingeteilt.

Zudem wurden die zusätzlich zur Studienmedikation eingenommen Medikamente erfasst, insbesondere die Cytochrom P 450 (CYP3A4) induzierenden oder koemetogen wirkende Medikamente, wie z.B. Opiode.

3.6 Datenquellen und Messinstrumente

Bezüglich des Auftretens von Erbrechen wurden die Teilnehmer täglich befragt, das Ergebnis der Befragung (ja/ nein und Häufigkeit des Erbrechens an den einzelnen Tagen) sowie eine eventuell gegebene antiemetische Bedarfsmedikation wurde gesondert dokumentiert.

Zusätzlich wurde das Auftreten von Übelkeit abgefragt und mit ja/ nein dichotom klassifiziert.

Dokumentiert wurden weiterhin spezifische Medikamentengruppen mit Einfluss auf Cytochrom P 450 bzw. mit bekannten emetogene Nebenwirkungen.

Folgende Medikamentengruppen wurden für die zu erfolgende Korrelation erfasst:

- Opiate: z.B. Tramadol, Fentanyl, Hydromorphon
- Antibiotika: z.B. Clarithromycin, Imipenem, Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Erythromycin
- Antimykotika: z.B. Caspofungin, Voriconazol, Itraconazol, Fluconazol
- Antiepileptika: z.B. Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin

Außerdem erfolgte ein genaues Monitoring ausgewählter Laborparameter und aller während der CTX auftretender unerwünschter Ereignisse. Beispiele zu erwartender AE`s sind im Folgenden aufgelistet:

- Laborparameter:
 - Blutbild (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten)
 - Leberwerte (ALAT, ASAT, GGT, Bilirubin, Alkalische Phosphatase)
 - Nierenwerte (Kreatinin)
 - Elektrolyte (Kalium, Natrium, Calcium)
- Anorexia
- Obstipation/ Diarrhoe
- Mucositis/ Stomatitis
- Singultus
- Kopfschmerz
- Infektion/ Fieber

Diese wurden jeweils vor Beginn, während und nach der CTX erfasst, der Zeitraum nach Therapie wurde nochmals in einen früheren (bis zu 10 Tage nach CTX) und einen späteren (mehr als 10 d nach CTX) Abschnitt eingeteilt. Ausschlaggebend war jeweils der schwerste Grad des unerwünschten Ereignisses im jeweiligen Zeitraum. Die Angabe erfolgte als Fremdeinschätzung mit Hilfe der CTCAE (Version 3.0) des Cancer Therapy Evaluation Program am US-amerikanischen NCI (CTEP 2003).

Diese Skala ist ein international verbreitetes Instrument zur Erfassung von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen während einer Tumortherapie. Mit der Version 3.0 wurden akute und chronische Nebenwirkungen vereinheitlicht. Als Nebenwirkung (AE) gilt jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich anormale Laborwerte) oder Symptom, das in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Durchführung einer ärztlichen Behandlung oder eines ärztlichen Verfahrens auftritt. Die Stärke einer Nebenwirkung wird hierbei durch fünf Grade gemessen. Generell gilt Grad 1 als schwache, Grad 2 als mittlere, Grad 3 als schwere und Grad 4 als lebensbedrohliche Nebenwirkung.

Grad 5 kennzeichnet eine Nebenwirkung, die zum Tod des Patienten geführt hat.

3.7 Statistische Testverfahren

Die deskriptive Analyse aller Studiendaten erfolgte unter Berücksichtigung folgender Kennwerte: Häufigkeiten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Varianz und Perzentile. Diese wurden durch grafische Darstellung aufbereitet (Balkendiagramme, Histogramme, Verteilungen und Kreuztabellen).

Für die Auswertung hinsichtlich des primären Endpunkts wurde der χ^2 -Test nach Pearson verwendet.

Für weitere Zielvariablen wurden beschreibende statistische Maßzahlen sowie explorativ zu interpretierende geeignete Signifikanztests (t-Test für nicht verbundene Stichproben, χ^2 -Test nach Pearson) nach Kenntnis des Skalenniveaus sowie deren Verteilung bestimmt.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ zur Testung mit zweiseitigen Ablehnungsbereich festgelegt. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses erfolgt eine Wiederholung der Testung auf hohe Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=1\%$ zur Testung mit zweiseitigen Ablehnungsbereich.

4. Ergebnisse

Die Studienteilnehmer wurden im Rekrutierungszeitraum vom März 2007 bis September 2009 konsekutiv eingeschlossen.

4.1 Baselinecharakteristika

4.1.1 Patientencharakteristika

Während des Rekrutierungszeitraumes wurden 64 Personen, darunter 52 Männer und 12 Frauen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen in die Studie eingeschlossen. Patienten mit Keimzelltumor (n=23) stellten dabei die größte Patientengruppe da, gefolgt von Patienten mit Multiplen Myelom (n=21) (Tabelle 9). 15 Patienten wurden wegen eines Sarkoms behandelt, 4 Patienten wegen eines Thymus- Karzinoms und ein Patient wegen CUP- Syndrom. Die große Anzahl von Patienten mit Keimzelltumor führte zu einem deutlichen Überwiegen der männlichen Studienteilnehmer (Anzahl der Männer n=52). 43 der Patienten (67,2%) erhielten HD T- ICE, 21 Patienten (32,8%) wurden mit HD Melphalan behandelt. Die mittlere Dauer der Chemotherapie betrug 2,67 Tage mit einer Standardabweichung (SD) von 0,47 Tagen.

Der Karnofsky-Index der Teilnehmer lag zwischen 70% und 100%, mehr als die Hälfte (60,9%) der Patienten wiesen einen Karnofsky-Index von 90% und mehr zu Therapiebeginn auf.

Als prädisponierende Faktoren für ein höheres Risiko für Emesis und Übelkeit wurden vorbestehende Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schwindel, eine stattgehabte gastrointestinale Operation sowie eine ängstliche Persönlichkeit vor Beginn der HD-CTX erfasst. Keines dieser Merkmale wurde von mehr als 10% der Teilnehmer erfüllt. Lediglich der Risikofaktor des jüngeren Lebensalters, also jünger 35 Jahre war mit 28% deutlich häufiger. Die Beurteilung eines möglichen Alkoholabusus zeigte sich schwierig, da 15 der Patienten (23,4%) diese Frage nicht beantworteten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Patientencharakteristika

| | Gesamt | HD ICE | HD Melphalan | p-Wert |
|--|---|--|--|--------|
| Anzahl der untersuchten Patienten | 64 | 43 (67,2%) | 21 (32,8%) | |
| Alter (Mittelwert Min.–Max.) | 42,3 (21-67) | 36,3 (21-57) | 54,6 (37-67) | < 0,01 |
| Anzahl der Frauen | 12 (18,8%) | 4 (9,3%) | 8 (38,1%) | < 0,01 |
| Größe (Mittelwert Min.–Max.) | 176,0 (149-204) | 178,8 (162-204) | 170,4 (149-185) | < 0,01 |
| Gewicht (Mittelwert Min.–Max.) | 79,7 (46-112) | 81,5 (54-112) | 75,9 (46-96) | 0,14 |
| Karnofsky- Index | | | | 0,98 |
| 100% | 9 (14,1%) | 6 (14%) | 3 (14,3%) | |
| 90% | 39 (60,9%) | 25 (58,1%) | 14 (66,7%) | |
| 80% | 13 (20,3%) | 11 (25,6%) | 2 (9,5%) | |
| 70% | 3 (4,7%) | 1 (2,3%) | 2 (9,5%) | |
| Art der Tumorerkrankung | | | | |
| Multiples Myelom | 21 (32,8%) | - | 21 (100%) | |
| Thymus- Karzinom | 4 (6,3%) | 4 (9%) | - | |
| Keimzelltumor | 23 (35,9%) | 23 (53%) | - | |
| Sarkom | 15 (23,4%) | 15 (34,9%) | - | |
| CUP | 1 (1,6%) | 1 (2,3%) | - | |
| Stattgehabte gastrointestinale OP | 6 (9,4%) | 3 (7%) | 3 (14,3%) | 0,53 |
| Alkohol Missbrauch (Ja Nein keine Antwort) | 5 (7,8%) 44 (68,8%) 15 (23,4%) | 4 (9,3%) 32 (74,4%) 7 (16,3%) | 1 (4,8%) 12 (57,1%) 8 (38,1%) | 0,73 |
| Alter < 35 Jahre | 18 (28,1%) | 18 (41,9%) | - | |
| Vorbestehende Appetitlosigkeit | 5 (7,8%) | 2 (4,7%) | 3 (14,3%) | 0,18 |
| Vorbestehende Übelkeit | 4 (6,3%) | 3 (7%) | 1 (4,8) | 0,73 |
| Vorbestehender Schwindel | 1 (1,6%) | 1 (2,3%) | - | 0,48 |
| Ängstliche Persönlichkeit | 9 (14,1%) | 7 (16,3%) | 2 (9,5%) | 0,47 |

4.1.2 Toxizität der HD Therapien

Nach Applikation der HD-CTX kam es bei den untersuchten Patienten über 2 bis 11 Tagen zu einer Neutropenie IV° (Mittelwert 6,25), die Dauer der Thrombopenie Grad IV erstreckte sich über bis zu 13 Tage (Mittelwert 5,09 Tage). Es wurden maximal 14 Erythrozytenkonzentrate nach Applikation der HD-CTX transfundiert (Tabelle 10).

Tabelle 10: **Toxizität der HD-CTX**

| Anzahl der Tage | min | max | mittel (SD) ¹ |
|---|-----|-----|--------------------------|
| Tage mit Neutropenie CTCAE °IV | 2 | 11 | 6,52 (1,36) |
| Tage mit Thrombopenie CTCAE °IV | 0 | 13 | 5,09 (2,51) |
| Summe der Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate) | 0 | 14 | 3,28 (2,45) |

¹SD = Standardabweichung

Schwere Infektionen traten insbesondere mehr als 10 Tage nach der Gabe der HD-CTX auf, hier war das Auftreten einer lebensbedrohlichen Infektion (CTCAE Grad IV) auffällig. Die CTCAE Infektionen vor und während der CTX Applikation, die nicht mit dem Auftreten von Fieber korrelieren, beschreiben vordringlich die prophylaktische Antibiotikagabe (Tabelle 11).

Tabelle 11: **Nebenwirkungen der HD-CTX**

| CTCAE Grad | vor HDC | | | | Während HDC | | | | nach HDC (<10d) | | | | nach HDC (>10d) | | | | | | |
|------------|---------|---|---|---|-------------|---|---|---|-----------------|----|----|---|-----------------|---|----|----|---|----|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| | n | | | | n | | | | n | | | | n | | | | | | |
| Infektion | 64 | 7 | - | - | 64 | - | - | 8 | - | 64 | - | - | 41 | - | 64 | - | - | 59 | 1 |
| Fieber | - | - | - | - | 64 | 1 | - | - | - | 64 | 11 | 1 | - | - | 64 | 18 | 3 | 3 | - |

4.1.3 Ifosfamidenzephalopathie

Bei den Patientin mit HD T-ICE (n=43) wurde zudem das Auftreten von Ifosfamid induzierter Enzephalopathie dokumentiert. Bei 11 Patienten (26%) sind typische Symptome einer Enzephalopathie aufgetreten.

Tabelle 12: **Ifosfamid/ Ifosfamidenzephalopathie**

| | Gesamt | Ja | nein |
|--------------------------|-----------|----------|---------|
| Ifosfamidgabe | 43 (100%) | | |
| Ifosfamidenzephalopathie | | 11 (26%) | 32(74%) |

4.2 Primärer Endpunkt – Therapieansprechen (CR)

Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum (akute und verzögerte Phase) ergibt sich ein komplettes Ansprechen (CR) bei 40 Patienten, also bei 63% aller Patienten. Während der akuten Phase, der Zeit während der Hochdosistherapie, wurde bei 53 Patienten (83%) durch die antiemetische Prophylaxe ein komplettes Ansprechen erreicht. In der verzögerten Phase, Tag 1 bis Tag 5 nach Ende der Hochdosistherapie, kam es bei 45 Patienten (70%) zur CR. Am Tag der Stammzellrückgabe (2. Tag im Bereich der verzögerten Phase in beiden Hochdosistherapien) betrug die Rate des CR 84% (Tabelle 13, Abbildung 3).

Tabelle 13: Anzahl der Fälle mit komplettem Ansprechen (CR) und Inzidenz von Übelkeit

| Zeitraum | Tag | Komplettes Ansprechen (n=64) | Übelkeit (n=64) |
|------------------|----------------|---------------------------------|--------------------|
| Akute Phase | 1 | 61 (95%) | 4 (6%) |
| | 2 | 59 (92%) | 6 (9%) |
| | 3 | 37 (86%) | 6 (9%) |
| | 1 - 3 | 53 (83%) | 13 (20%) |
| Verzögerte Phase | 1 | 55 (86%) | 12 (19%) |
| | 2 ¹ | 54 (84%) | 12 (19%) |
| | 3 | 59 (92%) | 5 (8%) |
| | 4 | 57 (89%) | 8 (13%) |
| | 5 | 55 (86%) | 11 (17%) |
| | 1 - 5 | 45 (70%) | 24 (24%) |
| Gesamt | | 40 (63%) | 30 (47%) |

¹ Retransfusion der peripheren Blutstammzellen

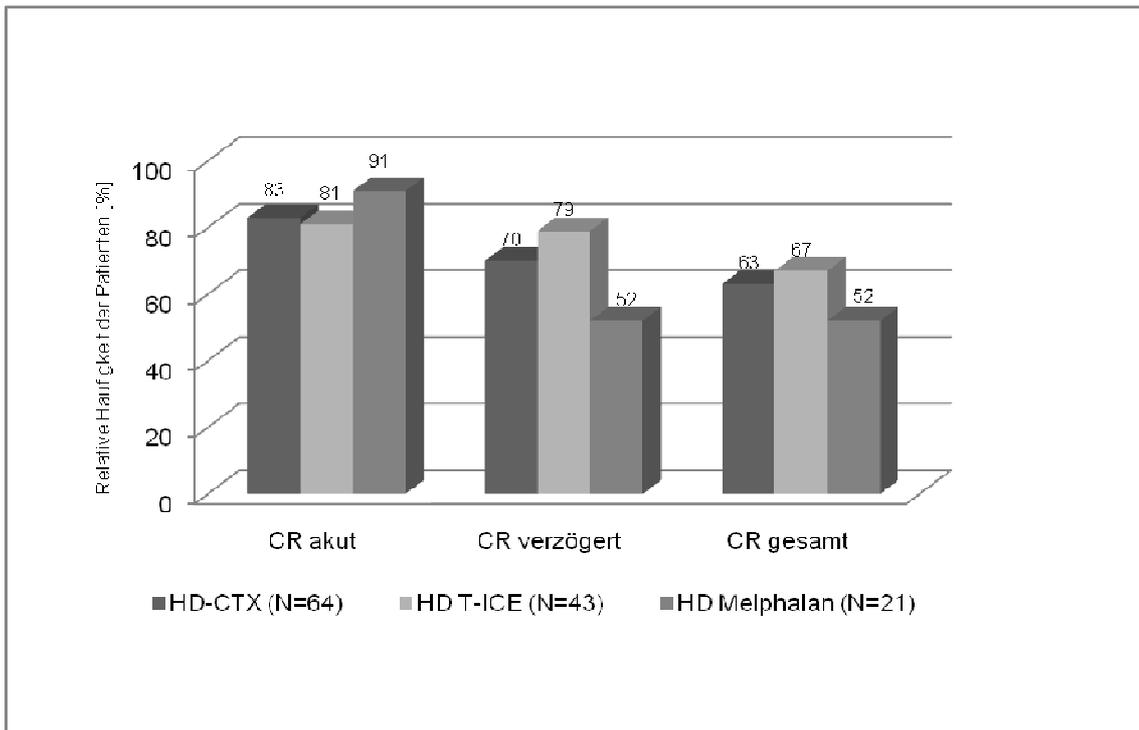


Abbildung 3: Anzahl der Fälle mit CR nach Therapie

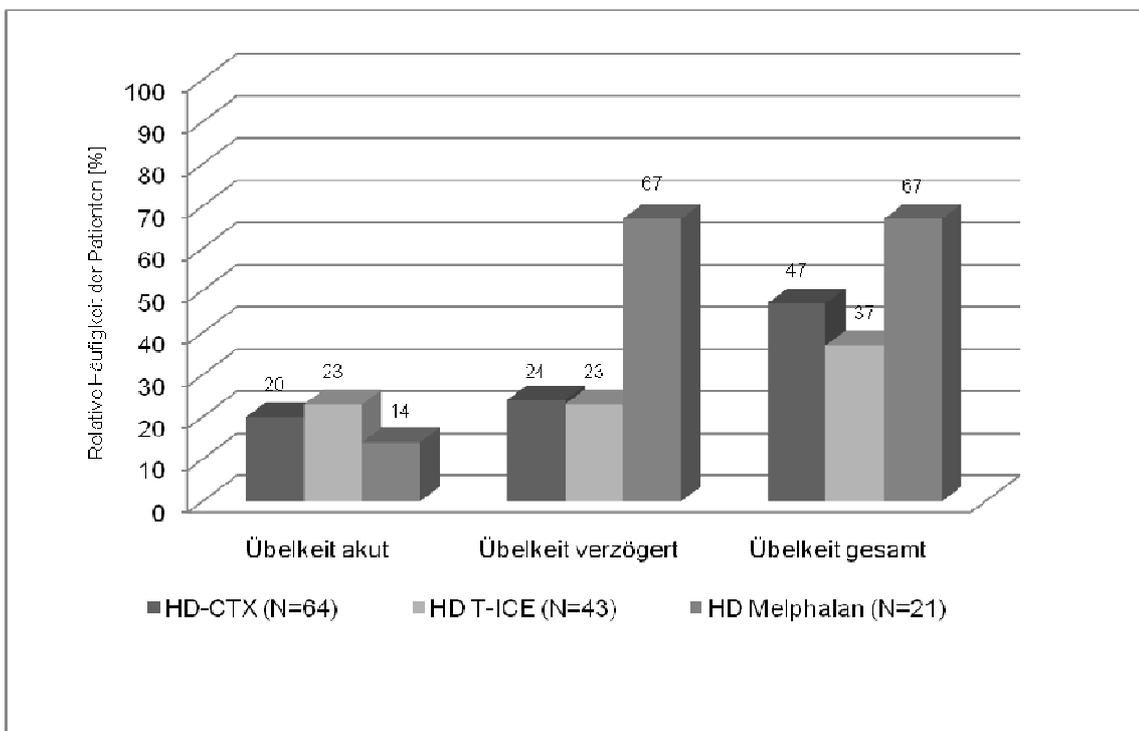


Abbildung 4: Therapiebezogene Prävalenz der Übelkeit

4.3 Sekundäre Endpunkte

4.2.1 Auftreten von Übelkeit

Akute Übelkeit wurde von 13 Patienten (20%) berichtet, verzögerte Übelkeit von 24 Patienten (24%), im gesamten Evaluationszeitraum trat bei 30 Patienten (47%) Übelkeit auf. Am Tag der Stammzellrückgabe (2.Tag im Bereich der verzögerten Phase bei beiden Hochdosistherapien) betrug die Rate an Übelkeit 19% (Tabelle 13, Abbildung 4).

4.2.2 Therapiebezogene Differenzen - HD Melphalan versus HD T-ICE

Die Ansprechraten der beiden Hochdosisschemata wurden einander gegenübergestellt und das Verhältnis derer, die komplett auf die antiemetische Therapie angesprochen haben, verglichen. Hinsichtlich der Gesamtansprechraten besteht zwischen den beiden HD Therapien kein Unterschied mit einem RR von 1,29 und einem 95% KI von 0,82 bis 2,04 ($p=0,24$). Der bezogen auf die geringe Fallzahl schmale Vertrauensbereich indiziert eine präzise Schätzung. Auch die differenzierten Ansprechraten für die akute und verzögerte Phase in den Vergleichsgruppen unterscheiden sich nicht in ihren relativen Risiken (Tabelle 14, Abbildung 5). Für die akute Phase ergibt sich ein RR von 0,88 mit einem 95% KI von 0,71 bis 1,08 ($p=0,26$). In der verzögerten Phase ändert sich das RR auf 1,51. Obwohl der p-Wert 0,03 beträgt, schließt das 95% KI (0,98-2,33) die Nulleffektlage von 1 mit ein und bestätigt die Gleichheit der Gruppen im Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe. Lediglich am Tag 5 der verzögerten Phase tritt ein signifikanter Gruppenunterschied auf (RR 1,43; 95% KI 1,05-1,95; $p<0,01$).

Tabelle 14: Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe nach HD-CTX

| Zeitraum | Tag | gesamt HDC CR ¹ | HD CR ¹ | Mel. HD CR ¹ | T-ICE CR ¹ | RR ² | 95% KI ³ | p-Wert ⁴ |
|---------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Akute Phase | 1 | 61 (95%) | 21 (100%) | | 40 (93%) | 0,93 | 0,86-1,01 | 0,22 |
| | 2 | 59 (92%) | 19 (90%) | | 40 (93%) | 1,03 | 0,88-1,21 | 0,72 |
| | 3 ⁵ | 37 (86%) | - | | 37 (86%) | - | - | - |
| | 1-3 | 53 (83%) | 19 (91%) | | 34 (79%) | 0,88 | 0,71-1,08 | 0,26 |
| Verzögerte Phase | 1 | 55 (86%) | 18 (86%) | | 37 (86%) | 1,00 | 0,81-1,24 | 0,97 |
| | 2 | 54 (84%) | 16 (76%) | | 38 (88%) | 1,16 | 0,89-1,51 | 0,21 |
| | 3 | 59 (92%) | 17 (81%) | | 42 (98%) | 1,21 | 0,98-1,49 | 0,02 |
| | 4 | 57 (89%) | 16 (76%) | | 42 (98%) | 1,25 | 0,98-1,60 | 0,02 |
| | 5 | 55 (86%) | 14 (67%) | | 41 (95%) | 1,43 | 1,05-1,95 | <0,01 |
| | 1-5 | 45 (70%) | 11 (52%) | | 34 (79%) | 1,51 | 0,98-2,33 | 0,03 |
| Gesamt | | 40 (63%) | 11 (52%) | | 29 (67%) | 1,29 | 0,82-2,04 | 0,24 |

¹Komplettes Ansprechen; ²Relatives Risiko; ³ 95% Konfidenz- Intervall; ⁴ Chi- Quadrat Test nach Pearson – Statistische Signifikanz (Typ I - Irrtumswahrscheinlichkeit = 5%); ⁵ am d3 nur Applikation von HD-ICE (N=43)

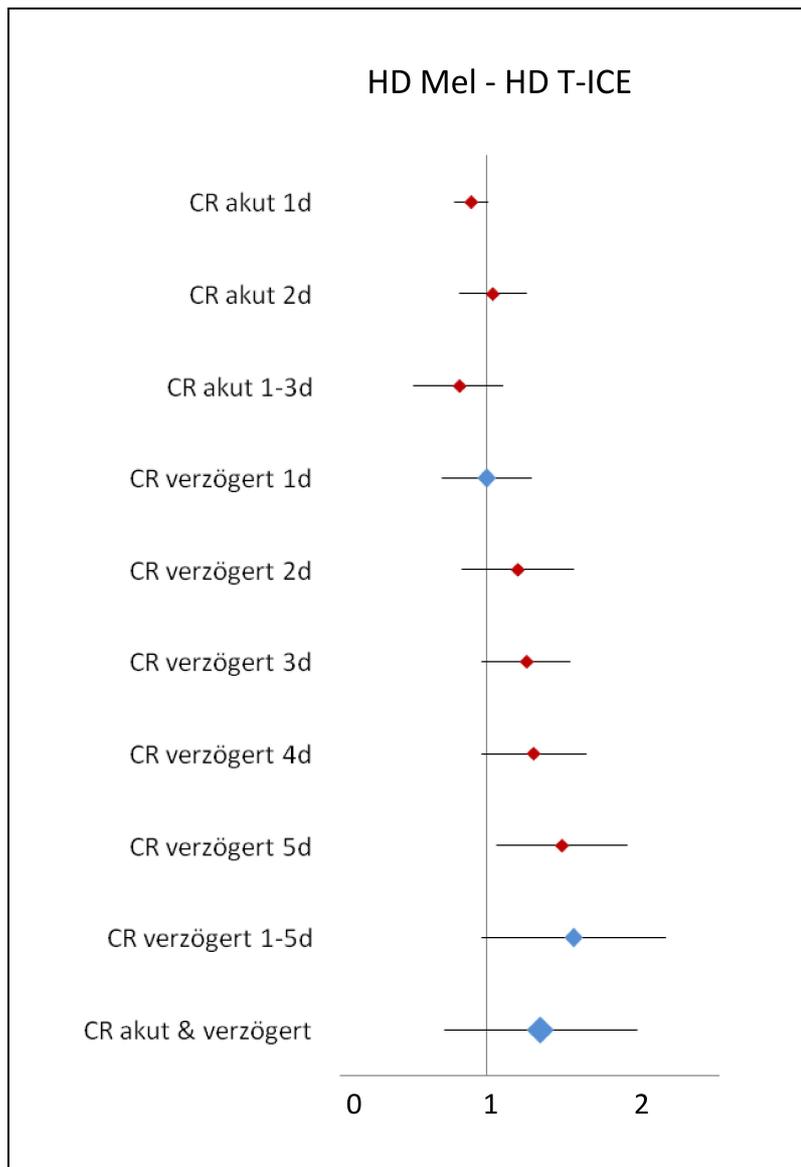


Abbildung 5: **Ansprechraten nach HD-CTX**

4.3.3 Unerwünschte Ereignisse (AEs)

Bei den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen imponiert das gehäufte Auftreten von Symptomen, die im weiteren Sinn dem Gastrointestinaltrakt zuzuordnen sind. Appetitlosigkeit tritt hierbei bereits bei 32 der 64 Patienten während der Gabe der HD-CTX auf und bleibt auch in den Tagen nach Applikation das führende Symptom. CTCAE mit Schweregrad III wird sonst nur bei Mukositis erreicht. Toxizitäten im Schweregrad IV traten nicht auf (Tabelle 15).

Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der HD-CTX nach CTCAE

| CTCAE Grad | vor HD-CTX | | | Während HD-CTX | | | nach HD-CTX (<10d) | | | nach HD-CTX (>10d) | | |
|------------------|------------|---|---|----------------|----|---|--------------------|----|---|--------------------|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| AE | n | | | n | | | n | | | n | | |
| Singultus | 64 | - | - | 64 | 1 | - | 64 | 3 | - | 64 | - | - |
| Appetitlosigkeit | 64 | 5 | - | 64 | 32 | 1 | 64 | 29 | 8 | 64 | 14 | 9 |
| Kopfschmerz | 64 | 1 | - | 64 | 2 | 1 | 64 | 7 | 1 | 64 | 4 | 1 |
| Obstipation | 64 | - | - | 64 | 1 | - | 64 | 6 | - | 64 | 4 | - |
| Mukositis | 64 | 1 | - | 64 | 3 | 1 | 64 | 12 | 8 | 64 | 10 | 11 |
| Diarrhoe | 64 | - | - | 64 | 6 | - | 64 | 11 | 4 | 64 | 15 | 2 |

Auch im Bereich der untersuchten Laborparameter kam es zu keinen Grad IV Toxizitäten nach CTCAE. Auffällig zeigten sich die bereits vor Therapiebeginn bestehenden Veränderungen der Laborparameter, insbesondere die erhöhten Leberwerte (Transaminasen, γ -GT, Alkalische Phosphatase) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der HD-CTX nach CTCAE

| CTCAE Grad | vor HD-CTX | | | Während HD-CTX | | | nach HD-CTX (<10d) | | | nach HD-CTX (>10d) | | |
|------------------------|------------|----|----|----------------|----|---|--------------------|----|----|--------------------|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| AE | n | | | n | | | n | | | n | | |
| Hypokaliämie | 64 | 1 | - | 64 | 3 | - | 64 | 30 | - | 64 | 34 | 4 |
| Hyperkaliämie | 64 | - | - | 64 | 1 | - | 64 | 4 | - | 64 | - | - |
| Hyponatriämie | 64 | 1 | - | 64 | 3 | 1 | 64 | 18 | - | 64 | 16 | 2 |
| Hypernatriämie | 64 | - | - | 64 | - | - | 64 | - | - | 64 | - | - |
| Alkalische Phosphatase | 63 | 14 | 5 | 41 | 8 | 1 | 50 | 8 | 3 | 57 | 18 | 7 |
| γ Gt | 64 | 18 | 12 | 42 | 13 | 4 | 52 | 16 | 10 | 58 | 15 | 19 |
| Billirubin | 63 | 2 | 1 | 20 | 2 | 1 | 33 | 11 | 1 | 34 | 4 | 1 |
| Transaminasen | 64 | 20 | 3 | 43 | 16 | 1 | 52 | 20 | 15 | 58 | 24 | 3 |
| Kreatinin | 64 | 4 | - | 64 | 3 | - | 64 | 11 | 1 | 64 | 5 | 2 |

4.3.4 Patientenbezogene Risiken

Im Folgenden wird ein Gruppenvergleich zwischen den Patienten mit kompletten Ansprechen und denen ohne komplettes Ansprechen im Bezug auf diverse Risikofaktoren dargestellt (Tabelle 17). Keiner der typischen Risikofaktoren wie ängstliche Persönlichkeit, Alkoholabusus, jüngeres Lebensalter oder Geschlecht führte zu einem signifikanten Unterschied zwischen Ansprechen oder Nicht- Ansprechen auf die antiemetische Therapie. Der Blick auf die Konfidenzintervalle zeigt allerdings, dass beim Risikovergleich im Bezug auf den Anteil der Frauen das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wurde.

Tabelle 17: **Ansprechverhalten nach patienten- und therapiebezogenen Risikofaktoren**

| Kategoriale Variablen | | | | | |
|---|---------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Non-CR¹ | CR² | RR³ | 95% KI⁴ | p-Wert⁵ |
| Anzahl der Patienten | 24 (37%) | 40 (63%) | | | |
| Patienten mit HD-Melphalan | 10 (48%) | 11 (52%) | 1,46 | 0,79-2,72 | 0,24 |
| Anzahl der Frauen | 7 (58%) | 5 (42%) | 1,78 | 0,96-3,31 | 0,10 |
| Patienten mit Alkoholabusus | 2 (3%) | 3 (5%) | 1,17 | 0,37-3,70 | 0,79 |
| Ängstliche Persönlichkeit | 5 (56%) | 4 (44%) | 1,61 | 0,81-3,20 | 0,23 |
| Stetige Variablen | | | | | |
| | Non-CR¹ | CR² | DM⁶ | 95% KI⁴ | p-Wert⁷ |
| Anzahl der Patienten | 24 (37%) | 40 (63%) | | | |
| Alter ⁸ [Jahre] | 41,2 (13,9) | 42,9 (12,0) | 1,69 | -4,88 – 8,26 | 0,61 |
| Karnofsky Index ⁸ | 88,8 (6,8) | 88,3 (7,5) | 0,50 | -4,23 – 3,23 | 0,78 |
| Dauer der HDC ⁸ [Tage] | 2,6 (0,1) | 2,7 (0,1) | 0,14 | -0,10 – 0,39 | 0,25 |
| Komedikation/ CYP-induzierende Medikamente | | | | | |
| | Non-CR¹ | CR² | RR³ | 95% KI⁴ | p-Wert⁵ |
| Opiate | 9 (64%) | 5 (35%) | 2,14 | 1,21 – 3,81 | 0,02 ⁹ |
| Imipenem | 0 (0%) | 1 (100%) | | | 0,44 |
| Moxifloxacin | 1 (25%) | 3 (75%) | 0,65 | 0,12-3,67 | 0,59 |
| Ciprofloxacin | 20 (40%) | 30 (60%) | 1,40 | 0,57-3,43 | 0,44 |

¹ Nicht- komplettes Ansprechen; ² komplettes Ansprechen; ³ Relatives Risiko; ⁴ 95%-Konfidenz Intervall;

⁵ Chi-Quadrat Test nach Pearson; ⁶ Differenz der Mittelwerte; ⁷ T-test; ⁸ Mittelwert (SD);

⁹ Statistische Signifikanz (Typ I - Irrtumswahrscheinlichkeit = 5%)

Hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Karnofsky- Index und der Dauer der CTX wurde kein Gruppenunterschied auffällig.

Einzig in Bezug auf die Komedikation ist in der Gruppe ohne ausreichendes Ansprechen auf die antiemetische Therapie die Anzahl der Patienten, die Opiate eingenommen haben, signifikant höher als in der Gruppe mit komplettem Ansprechen. Die anderen Medikamente unterscheiden sich nicht innerhalb der Gruppen.

5. Diskussion

Übelkeit und Erbrechen sind gerade bei intensiven Therapieformen wie der HD-CTX mit Stammzellsupport immer noch gefürchtete Nebenwirkungen, die Patienten stark belasten. Zur effektiven Nutzung der modernen Antiemetika bei Patienten mit dieser Therapieform gibt es immer noch sehr wenige Daten.

Bis heute werden 5-HT₃-RA und Dexamethason als die Standardtherapie zur Prophylaxe der CINV bei dieser Therapieform empfohlen (Roila et al., 1998; Einhorn et al., 2005; Trigg und Inverso, 2008, Herrstedt und Roila, 2009). Allerdings ist die Symptomkontrolle mit dieser antiemetischen Prophylaxe immer noch suboptimal. Es ist daher dringend notwendig zu prüfen, ob durch die Erweiterung der antiemetischen Therapie um den NK-1-RA die emetische Kontrolle bei HD-CTX zu verbessern ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des NK-1-RA Aprepitant als zusätzlicher Baustein des antiemetischen Regimes mit dem 5-HT₃-RA Granisetron und Dexamethason bei HD-CTX ausgewertet.

Als primärer Endpunkt galt das komplette Ansprechen ohne jegliches Erbrechen und ohne den Bedarf zusätzlicher antiemetischer Medikamente während der gesamten Phase nach HD-CTX. Im Gegensatz dazu wurden in den meisten veröffentlichten Studien bei HD-CTX auch Patienten als komplette Ansprecher gewertet, die ein- oder mehrfach erbrochen hatten, so dass eine Vergleichbarkeit der Studien nur bedingt möglich ist (Viner et al., 1990; Barbounis et al., 1999). Die Studie zeigte eine gute Wirkung der Triple-Therapie bei HD-CTX. Es wurde ein komplettes Ansprechen im Gesamtzeitraum bei 40 Patienten (63%), mit einem kompletten Ansprechen bei 53 (83%) Patienten in der akuten Phase und bei 45 Patienten (70%) in der verzögerten Phase durch die antiemetische Dreifachkombination erreicht.

Verschiedene Faktoren erschweren den Vergleich der Studien im Bereich der HD-CTX und sind in die kritische Bewertung mit einzubeziehen (Viner et al., 1990; Barbounis et al., 1999):

- (1) Zusätzliche Ursachen für Übelkeit und Erbrechen, wie Antibiotika, Analgetika (Opiate) und emetogen wirkende Substanzen in denen die Stammzellen kryo-konserviert wurden
- (2) begleitende Ganz-Körper-Bestrahlung in vielen Studien
- (3) verschiedene Chemotherapieregime, unterschiedliche Patienten- Populationen und Tumortypen
- (4) das Fehlen chemotherapienaiver Patienten und damit die zusätzliche Komponente des antizipatorischen Erbrechens und
- (5) sehr unterschiedliche Definitionen des Ansprechen auf die antiemetische Therapie, wie oben genannt.

Da die Studie als einarmige monozentrische Studie durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse für das Komplette Ansprechen mit den zur Verfügung stehenden historischen Kontrolldaten verglichen. Die überwiegende Anzahl der vorliegenden Studien sind ebenfalls einarmig. In diesen Studien sind die verschiedenen antiemetischen Regime, also Monotherapien, Zweifach-Kombinationstherapien und Studien mit der Dreifach-Kombinationstherapie zu unterscheiden. Eine differenzierte Darstellung der verfügbaren Evidenz erfolgt in den Tabellen 18 bis 20.

5.1 Monotherapie mit 5HT₃-RA

Zahlreiche Studien, vorrangig aus den 90-iger Jahren des letzten Jahrhunderts haben sich mit der Monotherapie mit einem 5-HT₃-RA befasst. Die Mehrzahl der Studien sind einarmige Studien, die nur eine geringe Anzahl an Patienten berücksichtigen. Auffällig ist das gehäufte Auftreten von Übelkeit und Erbrechen im Bereich der verzögerten Phase (Siehe Tabelle 18, Teile 1 bis 3).

Tabelle 18: Studienergebnisse Antiemese mit Monotherapie bei HD- CTX (Teil 1)

| Studie | Stich- probe | Antiemese | CTX Regime | Trans- plantation | CR | Kommentar |
|-----------------------------|-----------------|--|---|----------------------|----------------------|---|
| Lopez- Jiminez (2006) | n=100 | 5-HT ₃ -RA | Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, Melphalan, Thiotepa, Cytarabin, Carmustin | Autolog & Allogen | A ¹ : 20% | 28% haben zusätzliche Antiemetika erhalten |
| Bubalo (2001) | n=62 | Dolasetron vs. Granisetron/ Ondansetron | Melphalan, Etoposid, Carmustin, Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamid, Carboplatin Cisplatin | Autolog & Allogen | A: 65% vs. 87% | CR incl. MR ³ : <3x Emesis |

Tabelle 18: Studienergebnisse Antiemese mit Monotherapie bei HD- CTX (Teil 2)

| Studie | Stich- probe | Antiemese | CTX Regime | Trans- plantation | CR | Kommentar |
|---------------------------------|---------------------------|---|---|----------------------|---|---|
| Fox- Geiman (2001) | n=102 | Ondansetron vs. Granisetron vs. Ondansetron (i.v.) | Melphalan, Etoposid, Cyclophosphamid, Thiotepa, Busulfan, Carboplatin | Autolog & Allogen | A & V ² 48% vs. 47% vs. 49% | Angabe als Mittelwerte; 91% vs. 85% vs. 79% benötigten zusätzliche Antiemetika |
| Orchard (1999) | n=187 (> 18J n=136) | Granisetron vs. Ondansetron | Keine Angabe zur CTX | Autolog & Allogen | A: 61% vs. 63% | |
| Perez (1999) | n=24 | 5-HT ₃ -RA | Melphalan, Etoposid, Carmustin, Thiotepa, Carboplatin | Autolog & Allogen | A: 4% | |
| Osowski (1998) | n=66 | Ondansetron | Cyclophosphamid, Thiotepa, Carboplatin | Autolog | A: < 10% | CR incl. MR definiert als ≤5x Emesis/d ^f |
| Fauser (1997) | n=20 | Dolasetron | Cyclophosphamid | Allogen | A 1.d: 17% A 2.d: 6% | |
| Crenier (1996) [Abstract] | n=34 | Ondansetron vs. Granisetron vs. Tropisetron | Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Melphalan, u.a. | Autolog & Allogen | A & V: 0% CR | Alle Patienten haben nach erster Emesisepisode Rescuemedikamente erhalten |
| Okamoto (1996) | n=58 | Granisetron | Cyclophosphamid, Cytosin, Arabinosid, Busulfan, Etoposid | Autolog | A: 87% | CR incl. MR definiert als <3x Emesis/d |
| Barbounis (1995) | n=29 | Ondansetron | Cyclophosphamid, Doxirubicin, Carboplatin, Bleomycin, 5-Fluorouracil, Etoposid, Ifosfamid | Autolog | A: 76% | CR incl. MR definiert als <2x Emesis/d |

Tabelle 18: Studienergebnisse Antiemese mit Monotherapie bei HD- CTX (Teil 3)

| Studie | Stich- probe | Antiemese | CTX Regime | Trans- plantation | CR | Kommentar |
|-----------------|-----------------|--|---|----------------------|------------------------------|-----------|
| Agura (1995) | n=60 | Ondansetron (Low dose) vs. Ondansetron (High dose) vs. Metoclopramid + Droperidol | Keine Angaben | Autolog & Allogen | A: 30% vs. 60% vs. 44% | |
| Or (1994) | n=11 | Tropisetron | Cyclophosphamid, Doxirubicin, Carboplatin, Busulfan, Melphalan Etoposid, Thiotepa, Cytarabin | Autolog & Allogen | A: 81% | |
| Bosi (1993) | n=40 | Ondansetron vs. Clorpromazin | Keine Angaben | Autolog & Allogen | A: 59% vs. 53% | |
| Viner (1990) | n=33 | Ondansetron | Melphalan | Autolog | A: 15% | |

¹A=Akut; ²V=Verzögert; ³MR=Major Response; ⁴d=Tag

Beispielhaft für den Vergleich der eigenen Erhebung mit antiemetischen Monotherapien mit 5-HT₃-RA sei hier zunächst die Studie von Viner et al. (1990) genannt, die ebenfalls Patienten mit HD Melphalan untersuchte.

So wurden in der Studie von Viner et al. (1990) insgesamt bei 33 Patienten mit Multiplen Myelom und HD Melphalan (140-200mg/m²/d i.v.) der 5-HT₃-RA Ondansetron verabreicht. Im Gesamtzeitraum von 7 Tagen kam es aber nur bei 5 der Patienten (15%) zum Nicht- Auftreten von Erbrechen. Interessanterweise hatte am d1 das komplette Ansprechen noch bei 13 der Patienten (39%) gelegen. Dem gegenüber stehen Ansprechraten am d1 von insgesamt 61 Patienten (95%) der Gesamtgruppe bzw. 100% der Patientengruppe mit HD Melphalan, und 40 Patienten (63%), davon 11 (52%) mit HD Melphalan, mit einem kompletten Ansprechen über den gesamten Beobachtungszeitraum in der vorliegenden Arbeit.

1990 mussten die Ergebnisse von Viner et al. dennoch als Verbesserung der antiemetischen Prophylaxe gewertet werden, hatten doch immerhin 42% der Patienten weniger als 3 Episoden von Erbrechen im Untersuchungszeitraum zu erleiden.

Auch in der Studie von Perez et al. (1999) wurde ein Teil der Patienten (5 von 24) mit HD Melphalan behandelt, daneben kamen Cyclophosphamid, Etoposid, Thiotepa, Carboplatin und

Busulfan zur Anwendung, 15 der Patienten erhielten zudem eine Ganzkörperbestrahlung. In den Patiententagebüchern dokumentieren 16 Patienten (70%) eine wahrgenommene Linderung von Nausea und Emesis unter der antiemetischen Prophylaxe mit Ondasetron bzw. Granisetron, aber 23 der 24 Patienten (96%) hatten trotz Prophylaxe Bedarf an zusätzlichen antiemetischen Medikamenten. Daraus resultiert ein komplettes Ansprechen nach den in der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegten Ansprechkriterien bei nur einem Patienten (4%).

Die jüngste Studie, die sich mit einer Monotherapie von 5-HT₃-RA befasst wurde von einer spanischen Arbeitsgruppe 2006 veröffentlicht (Lopez-Jimenez et al., 2006).

Hier werden die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie von 100 Patienten unterschiedlicher CTX-Regime mit Stammzelltransplantation dargestellt (siehe Tabelle 18). In dieser Studie berichten Lopez-Jimenez et al dass es im Beobachtungszeitraum von insgesamt 5 Tagen bei 80% der Patienten zur Emesis kam. Bei gerade 20% der Patienten mit Stammzelltransplantation kam es nach Gabe der 5-HT₃-RA zum kompletten Ansprechen.

Diese und ähnliche Studienergebnisse dokumentieren – im Vergleich mit den Ergebnissen der Dreifach-antiemetischen Prophylaxe der vorliegenden Daten, dass die Monotherapie mit einem 5-HT₃-RA nur einen unzureichenden antiemetischen Effekt aufweist und hinter den Ansprechraten kombinierter Therapien deutlich zurücksteht.

5.2 Mehrfachkombination ohne NK-1-RA

Als zweite Gruppe werden Studien mit einer antiemetischen Kombinationstherapie, also 5-HT₃-RA in Kombination mit Dexamethason bzw. weiteren antiemetischen Medikamenten dargestellt (Tabelle 19).

Ein ausschließlich orales antiemetisches Regime (2 mg Granisetron 1/d, 4 mg Dexamethason und 10 mg Prochlorperazin jeweils alle 6 h) wurde in der Studie von Frakes et al (1997) 36 Patienten während und einen Tag nach der Konditionierungs- HD-CTX (Cyclophosphamid 6g/m², VP-16 1.8 g/m² oder Thiotepa 500 mg/m², Carboplatin 1.2 g/m² über 4 Tage) gegeben. Ein komplettes Ansprechen in der akuten Phase (kein Erbrechen während der 4 CTX Behandlungstage) wurde von 53% der Patienten erreicht. Hierbei nahmen die Ansprechraten im Verlauf von 89% an d1 der HD-CTX bis zu 61% am letzten Tag (d4) der CTX kontinuierlich ab. Schwere emetische Episoden in der verzögerten Phase, definiert als Auftreten von mehr als 3-maliges Erbrechen, traten bei 8 der 27 Patienten (30%), die bereits während der akuten Phase nicht auf die antiemetische Therapie angesprochen hatten, auf.

Tabelle 19: Studienergebnisse Antiemese mit Mehrfachkombination bei HD CTX

| Studie | Stich- probe | Antiemese | CTX Regime | Trans- plantation | CR | Kommentar |
|----------------------------------|-----------------|--|--|----------------------|--|--|
| Musso (2010) | n=144 | Palonosetron + Dexamethason | Melphalan, BEAM ⁴ , FEAM ⁵ , Idarubicin | Autolog | A ¹ &V ² : 36% | |
| Walsh (2004) | n=96 | Granisetron / Ondansetron + Dexamethason + Lorazepam | Busulfan, Cyclophosphamid, Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan | Autolog & Allogen | A 1.d ³ : 90% V ² : 46-50% | |
| Ballen (2001) | n=82 | 5-HT ₃ -RA + Dexamethason | Melphalan, Thiotepa, Cyclophosphamid, Etoposid, Carboplatin, Ifosfamid, Thiotepa, Carboplatin | Autolog & Allogen | A&V: 20% | |
| Abbott (2000) | n=100 | Granisetron + Dexamethason | Thiotepa, Busulfan, BCNU | Autolog | A: 47% | |
| Barbounis (1999) | n=31 | Tropisetron + Dexamethason | Melphalan, Carboplatin, Taxol | Autolog & Allogen | A 1.d: 83% A&V: 35% | |
| Climent (1998) [Abstract] | n=30 | Granisetron + Dexamethason + Haloperidol + Lorazepam | Cyclophosphamid, Carboplatin, Thiotepa | Autolog | A: 10% A&V: 7% | CR incl.MR ⁶ : <3x Emesis/d |
| Kalaycio (1998) [Abstract] | n=46 | Granisetron + Dexamethason vs. Ondansetron + Dexamethason | Cyclophosphamid, Thiotepa, Carboplatin | Autolog | | Endpunkt: mittlere Emesis- episoden/ pro Patient |
| Yen (1998) | n=33 | Tropisetron + Dexamethason | Cyclophosphamid, Busulfan | Autolog & Allogen | A 1.d: 51% A 2.d: 36% | |
| Frakes (1997) | n=36 | Granisetron + Dexamethason + Prochloroperazin | Cyclophos- phamid, Carboplatin, Etoposid, Thiotepa, Mitoxantron | Autolog | A: 53% | |
| Gilbert (1995) [Abstract] | n=54 | Ondansetron + Prochlorperazin + Lorazepam | Cisplatin, Cyclophos- phamid, Carmustin | Autolog | A 1.d: 100% A 2.d: 90% A 3.d: 41% A 4.d: 14% | |

¹A=Akut; ²V=Verzögert; ³d=Tag; ⁴BEAM=Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan;

⁵FEAM=Fotemustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; ⁶MR=Major Response

Damit zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bei allen Unterschieden zwischen den Studien (unterschiedliche Endpunkte, andere therapeutische Regime und Varianz der Patientenpopulationen) eine bessere antiemetische Kontrolle mit einer Ansprechrate von 83% in der akuten und 70% in der verzögerten Phase, gerade wenn man berücksichtigt, dass in unserer Studie bereits einmaliges Erbrechen oder die Gabe von Rescue-Medikamenten als Nicht-Ansprechen gewertet wurde, während Frakes et al. erst schwere emetische Episoden als Therapieversagen werten.

Climent (1998) veröffentlichte eine Studie von 30 Patienten mit Brustkrebs, die eine HD-CTX (Cyclophosphamid 1500 mg/m²/d, Thiotepa 125 mg/m²/d und Carboplatin 200 mg/m²/d über 4 Tage) mit Stammzellsupport erhalten hatten. Die antiemetische Prophylaxe beinhaltete Granisetron (3mg/12h i.v.), DEX (12mg/24h i.v.), Haloperidol (0.5 mg/12h p.o.) und Lorazepam (1mg/24h p.o.). Schutz vor Emesis wurde in der akuten Phase (Tag 1-4) in 10,7% und im gesamten Zeitraum (Tag 1-8) bei 6% der Patienten erreicht. Auch hier schwanken die Ansprechraten an den unterschiedlichen Tagen stark und liegen zwischen maximal 70% und minimal 10%. Beispielhaft aufgeführt sei die Ansprechrate am Tag der Stammzellrückgabe von 53% der Patienten in der Climent Studie, im Vergleich zu einem kompletten Ansprechen am Tag der Stammzellrückgabe von 84% in den hier präsentierten Untersuchungsergebnissen. Die Daten legen nahe, dass die dreifach- antiemetische Therapie unter Hinzunahme von Aprepitant einen zusätzlichen protektiven Effekt gegen Emesis in der verzögerten Phase hat.

Zusätzlich zu den bereits genannten Problemen, die beim Vergleich der Studien untereinander auftreten - heterogene Patientenpopulationen mit unterschiedlichen HD-CTX Regimen und Komedikationen - ist hier noch Folgendes zu berücksichtigen:

Zum einen erfolgt die Gabe der Antiemetikaprophylaxe in der vorgestellten Studienplanung auch am Tag der Stammzellrückgabe, während bei Climent am Tag der Stammzellrückgabe die Antiemetika nur bei Bedarf gegeben wurden. Zum anderen bleibt die Rolle der Substanzen, in denen die Stammzellen kryokonserviert werden, zu diskutieren. Sie scheinen auch für sich einen emetischen Effekt aufzuweisen, variieren aber nach Klinik und Land und sind in ihrer Emetogenität unzureichend definiert. Aktuell gibt es noch keine zuverlässigen Daten zum emetogenen Potential der Substanzen, in denen Stammzellen kryokonserviert werden (Trigg und Inverso, 2008).

Damit ist nicht zu unterscheiden ob die hohen Ansprechraten am Tag der Stammzellrückgabe in der dargestellten Studie mit der suffizienten antiemetischen Therapie oder einem möglicherweise geringeren emetogenen Potential der Kryo-Konservierungsmittel im Zusammenhang stehen.

Zusammenfassend bleibt die antiemetische Prophylaxe auch in der Mehrfachkombination ohne einen NK-1-RA mit sehr variablen Ansprechraten (Siehe Tabelle 19) und mit fehlender Kontrolle von Emesis und Nausea insbesondere in der verzögerten Phase weiter unbefriedigend.

5.3 Dreifachkombination mit NK-1-RA

Nach der Zulassung des NK-1-RA Aprepitant 2003 wurde dessen Effektivität und Sicherheit zunächst im Bereich der hoch-emetogenen, der moderat-emetogenen sowie im Bereich der Mehrtages CTX in Studien untersucht (Hesketh et al., 2003; Poli-Bigelli et al., 2003; Warr et al., 2005; Jordan et al., 2009). In Bezug auf die HD-CTX unter Tripel-Antiemetischer Prophylaxe liegt dagegen nur wenig Evidenz vor. Bis auf eine Ausnahme handelt es sich um Posterveröffentlichungen, die bislang leider nicht vollständig präsentiert wurden. Eine Übersicht dazu stellt Tabelle 20 dar.

Tabelle 20: Studienergebnisse Dreifachkombination mit NK-1-RA bei HD CTX

| Studie | Stich- probe | Antiemese | CTX Regime | Trans- plantation | CR | Kommentar |
|--|---|---|---|----------------------|--|---|
| Mueller (2009) Jordan (2010) | n=64 | Aprepitant + 5-HT ₃ -RA+ Dexa- methason | Melphalan, T-ICE | Autolog | A ¹ &V ² : 63% A: 83% V: 70% | |
| Paul (2010) | n=42 | Aprepitant + 5-HT ₃ -RA+ Dexa- methason | Melphalan, Carmustin, Etoposid, Cytarabin, | Autolog/ Allogen | A&V: 54% | CAVE! Mittelwert |
| Szer (2006) [Abstract] | n=14 | Aprepitant + 5-HT ₃ -RA Dexa- methason | Melphalan, Busulfan, Cyclophos- phamid, Fludarabin, | Autolog/ Allogen | A&V: 50% | Unklare Ko- Antiemetika |
| Barnett (2004) [Abstract] | n=41 | Aprepitant + 5-HT ₃ -RA Dexa- methason | Melphalan, Carmustin, Etoposid, Cytarabin, | Autolog | Keine Angabe | Endpunkt: Emesis- episoden/ pro Patient |
| Junagad- hwalla (2005) [Abstract] | n=25 | Aprepitant | Etoposid u.a. | Autolog | Keine Angabe | Endpunkt: Toxizität Ko- Antiemetika nicht bekannt |
| Bubalo (2007) [Abstract] | n=30 (15 im Apre- pitant- Arm | Aprepitant + 5-HT ₃ -RA+ Dexa- methason | Cyclophos- phamid, Busulfan- Cyclophos- phamid | Allogen | A&V: 67% | |

¹A=Akut; ²V=Verzögert;

Im Volltext steht eine in diesem Frühjahr von Paul et al. veröffentlichte Studie (2010) zur Effektivität der Tripel-Therapie mit Aprepitant bei Patienten mit HD-CTX zur Diskussion. Zweiundvierzig Patienten mit unterschiedlichen Malignomen wurden mit insgesamt acht verschiedenen HD-CTX Regimen unterschiedlicher Länge und Emetogenität, teilweise auch mit Ganzkörperbestrahlung, behandelt. Die durchschnittliche Dauer der HD-CTX wurde nicht beschrieben. Bei 39 (93%) Patienten folgte eine autologe, bei 3 Patienten (7%) eine allogene Stammzelltransplantation. Zur antiemetischen Prophylaxe wurden an Tag 1 der HD-CTX 12mg Dexamethason sowie ein 5-HT₃-RA (24mg Ondansetron oder 100mg Dolasetron) verabreicht. Zusätzlich erhielten alle Patienten am ersten Tag der HD-CTX 125mg Aprepitant, gefolgt von 80 mg Aprepitant an den weiteren Tagen der CTX sowie bis 2 Tage nach deren Abschluss. Während die Gabe des NK-1-RA damit der Dosierung und Applikation der präsentierten Erhebung entspricht, wurden Dexamethason und 5-HT₃-RA in der vorliegenden Studie an allen Tagen der HD-CTX verabreicht und Dexamethason auch noch bis zwei Tage nach Abschluss der CTX gegeben.

Die Datenerhebung erfolgte in der Studie von Paul et al. über 7 Tage, an denen das komplette Ansprechen, definiert als kein Erbrechen, keine bis maximal milde Übelkeit sowie keine Gabe von zusätzlicher antiemetischer Bedarfsmedikation, ausgewertet wurde.

Die niedrigste Rate von komplettem Ansprechen betrug am 7. Tag 42,9% (18 Patienten) und reichte bis zu einem maximalen Ansprechen von 74% (21 Patienten) am Tag 1 nach HD-CTX. Im Durchschnitt sprachen bei Paul et al. 54% der Patienten vollständig im Beobachtungszeitraum von Beginn der HD-CTX bis 7 Tage nach deren Abschluss auf die antiemetische Prophylaxe an. Dabei ist zu beachten, dass in dieser Studie keine Ergebnisdarstellung im Sinne eines kumulativen kompletten Ansprechens erfolgt, also für Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum komplettes Ansprechen aufgewiesen haben. Es kam nur bei einem der Patienten zu mehr als 3-maligem Erbrechen, bei 76% (Tag 7) bis 98% (Tag1) der Patienten trat keinerlei Erbrechen auf. Rescue- Medikamente wurden gehäuft an Tag 6 (43% der Patienten) und Tag 7 (48% der Patienten) verlangt.

Auf den ersten Blick scheinen die vorgestellten Studienergebnisse mit einem kompletten Ansprechen von 83% in der akuten Phase und 63% im gesamten Beobachtungszeitraum deutlich besser zu sein. Interessanterweise scheint der Unterschied im Ansprechen nicht an Häufigkeit und Schwere der Emesis zu liegen, denn am Tag 7 mit der höchsten Anzahl an emetogenen Episoden bei Paul haben immer noch 76% der Patienten keinerlei Emesis. Dagegen scheint das abnehmende komplette Ansprechen der vermehrten Gabe von Rescue-Medikamenten in der verzögerten Phase zu entsprechen.

In Abweichung zur Definition des primären Endpunktes der präsentierten Studie werden von Paul et al. auch das Auftreten von Nausea in die Erfassung des kompletten Ansprechens mit einbezogen. Nausea wurde von bis zu 31% der Patienten angegeben und beeinflusst damit

durchaus die Ansprechraten. In der hier diskutierten Studie wird Nausea von bis zu 19% der Patienten beschrieben, geht aber nicht in die Wertung der Definition des kompletten Ansprechens ein.

Auch wenn sich unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen die Differenz der Ansprechraten teilweise erklären lässt, bleibt die Frage nach der geringer auftretenden Übelkeit und seltener notwendigen antiemetischen Bedarfsmedikation in den erhobenen Daten bestehen. Eine Begründung könnte in den unterschiedlichen Patientenpopulationen, HD-CTX Regimen und durchgeführten Ganzkörperbestrahlungen sowie stattgehabten allogenen Transplantationen bei Paul et al. liegen. Dass die Unterschiede im Ansprechen auch an der fortgeführten Applikation von Dexamethason und 5-HT₃-RA nach Tag 1 der HD-CTX im vorliegenden Studiendesign begründet sein können, ist dennoch nicht auszuschließen.

Zusammenfassend lässt sich mit der Tripeltherapie aus Aprepitant, 5-HT₃-RA und Dexamethason besonders in der verzögerten Phase eine deutliche Verbesserung der antiemetischen Prophylaxe bei HD-CTX im Vergleich zu den historischen Kontrollen mit Mono- oder Kombiniertentherapien ohne NK-1-RA erreichen.

5.4 Unterschiede Melphalan / T-ICE

Die zwei in dieser Studie verwendeten HD-CTX Regime T-ICE und Melphalan wurden betreffend ihrer Ansprechraten getrennt ausgewertet. In den kumulativen Ansprechraten zeigte sich weder im Gesamt-Ansprechen, noch in der Betrachtung der akuten oder verzögerten Phase ein signifikanter Unterschied. Ähnliche Emetogenitätspotentiale der Einzelsubstanzen sowie die in beiden Gruppen durchgeführte autologe Stammzelltransplantation machen die Therapien hinsichtlich ihrer emetogenen Wirkung vergleichbar. Nur bei der Gegenüberstellung der Einzeltage fallen Abweichungen auf, so schneiden die Patienten mit der HD Melphalan Therapie während der Applikation der CTX in ihren Ansprechraten eher besser ab, in der verzögerten Phase dagegen erscheinen die Ansprechraten im Vergleich zu den Patienten mit HD T-ICE schlechter zu sein. Am 5. Tag der verzögerten Phase wird diese Tendenz sogar in einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen deutlich (Melphalan 67% vs. T-ICE 95%; RR 1,4; 95%KI von 1,05 bis 1,95; p <0,01). Die Ursache der Abweichungen zwischen den unterschiedlichen Ansprechraten könnte einmal in der unterschiedlichen Art der Chemotherapeutika, der unterschiedlichen Dauer der Applikation an den einzelnen Therapietagen und auch in der Länge der CTX (2 bzw. 3d) zu suchen sein. Dazu kommt auf der einen Seite eine Patientenpopulation mit vorwiegend männlichen, im Durchschnitt jüngeren Patienten bei der HD T-ICE, die sich in ihrer Zusammensetzung von der Patientenpopulation der Patienten mit HD Melphalan mit höherer Anzahl an Frauen und einem Altersdurchschnitt von 54 Jahren unterscheidet.

Deutlich wird hier vor allem die Problematik der Interpretation und des Vergleichs der Studien im Bereich der HD-CTX, da hier oftmals unterschiedlichste HD CTX- Regime und/ oder Transplantationsformen sowie Ganzkörperbestrahlung eingeschlossen werden.

5.5 Toxizität

Was die Gabe von Aprepitant in Kombination mit 5-HT₃-RA und Dexamethason über mehrere Tage betrifft, wird in den verfügbaren Studien ein gut tolerables Nebenwirkungsprofil beschrieben (Jordan et al., 2009; Paul et al., 2010).

Schon auf dem ASH 2005 wurden von Junagadhwalla et al. Daten zur Gabe von Aprepitant über mehr als 3 Tage präsentiert (Junagadhwalla et al., 2005). 24 Patienten mit Konditionierungstherapie und nachfolgender allogener Transplantation erhielten Aprepitant über durchschnittlich 7,6 Tage. Die Häufigkeit von neutropenem Fieber, Mukositis und pulmonalen Toxizitäten unterschied sich nicht im Vergleich zur vorbeschriebenen Literatur.

Die Medikamentenverträglichkeit bei der Tripel Therapie der vorliegenden Studie ist zudem vergleichbar mit früheren Daten bei einer antiemetischen Therapie nur bestehend aus Dexamethason und 5-HT₃-RA bei Patienten mit HD-CTX (Viner et al., 1990; Frakes et al., 1997; Trigg und Inverso, 2008).

So traten keine CTCAE Grad IV Toxizitäten auf. Die dokumentierten unerwünschten Ereignisse betreffen vor allem den gastrointestinalen Bereich. Appetitlosigkeit während (51%) und nach der Applikation der HD-CTX (58% < 10d und 37% > 10d) stellt das führende Symptom dar und steht am ehesten mit der Zunahme von Mukositis (39% < 10d und 42% > 10d nach CTX) bzw. Diarrhoe (23% < 10d, 26% > 10d) im Zusammenhang.

Interessanterweise ist hier das Auftreten von Singultus mit 6,3% ähnlich häufig wie bei den Zulassungsstudien von Aprepitant (Hesketh et al. 2003; Poli-Bigelli et al., 2003) und damit wesentlich niedriger als bei der Studie von Paul et al., in der die Inzidenz von Singultus bei 33% lag (Paul et al., 2010).

In einem Fallbericht von 2007 wird ein Zusammenhang von Aprepitant und gehäuftem Auftreten von Ifosfamidenzephalopathien berichtet und diskutiert (Durand et al., 2007). Ifosfamidenzephalopathien werden bei 10-30% der Patienten, die mit Ifosamid behandelt werden, beschrieben. Damit liegen die Ergebnisse mit einem 26%igem Auftreten von Ifosfamidenzephalopathien bei der Tripel Kombination innerhalb der auch ohne Applikation von Aprepitant beschriebenen Nebenwirkung. Eine Interaktion zwischen den beiden Medikamenten kann damit aber noch nicht ausgeschlossen werden (Howell et al., 2008).

5.6 Patientenbezogene Risikofaktoren

Das verschiedene Parameter wie Alter, Geschlecht, Häufigkeit von Alkoholkonsum und die Persönlichkeitsstruktur die Empfindlichkeit gegenüber Nausea und Emesis bei CTX

beeinflussen, ist unbestritten (Pollera und Giannarelli, 1989; Hesketh, 2008). In einer aktuellen Studie von Warr (Warr et al. 2010) wurden in einer retrospektiven Analyse 866 Frauen mit Brustkrebs, die eine CTX mit Cyclophosphamid und Antrazyklinen erhalten hatten bezüglich der Verteilung der Risikofaktoren ausgewertet. Alter (>55 Jahre), regelmäßiger Alkoholkonsum (>5 Drinks /Woche) und keine morgendliche Übelkeit während einer früheren Schwangerschaft stimmten signifikant mit einem geringeren Risiko zu erbrechen überein.

Der Risikofaktor Geschlecht konnte in dieser Studie, die ausschließlich Frauen betraf nicht ausgewertet werden. Die vorliegenden Daten weisen zwischen den Ansprechraten bei Männern und Frauen keine Signifikanz auf, allerdings waren therapiebedingt auch wesentlich weniger Frauen (18%) als Männer in die Studie eingeschlossen worden. Eine differenzierte Auswertung von Emesis oder Nausea während einer früheren Schwangerschaft ist nicht erfolgt. Auch die übrigen erhobenen Risikofaktoren unterscheiden sich in ihrer Verteilung zwischen der Gruppe mit kompletten Ansprechen und der ohne nicht signifikant. Einschränkend müssen hier die unzureichend erhobenen Daten über Alkoholkonsum/-abusus als nicht ausreichend bewertbar gesehen werden.

Die Schlussfolgerung zur fehlenden Signifikanz der aufgeführten patientenbezogenen Risikofaktoren ist aber nicht, dass diese keine Rolle bei der chemotherapieinduzierten Nausea und Emesis spielen, sondern das das Hauptrisiko, zu Erbrechen an der Art und Dosis der Chemotherapie liegt und damit anzunehmenderweise die anderen bekannten Risikofaktoren überragt. Zudem lässt die begrenzte Patientenfallzahl (Gesamtzahl 64, Anzahl der Frauen 12) keine abschließenden Erkenntnisse zu.

Abschließend wurde ausgewertet, ob bestimmte Komedikamente einen Einfluss auf das Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe hatten. Hier fiel auf, dass Patienten, die zusätzlich Opioide einnahmen ein signifikant höheres Risiko ($p=0.02$) hatten, nicht vollständig auf die antiemetische Prophylaxe anzusprechen. Diese Beobachtung unterstreicht, dass die Vielzahl an Medikamenten, wie Antiinfektiva oder Analgetika, die im Rahmen einer HD-CTX appliziert werden einen Vergleich der Wirkung der Antiemetika erschweren und bei der Planung künftiger randomisierter Studien berücksichtigt werden müssen (Einhorn et al., 2005).

5.7 Methodische Bewertung

Stärken dieser Studie liegen darin, dass der bisher größte Datensatz für die Untersuchung der Effektivität der Tripel-Therapie zur antiemetischen Prophylaxe für die Gruppe der HD-CTX vorliegt. Die Daten weisen hinsichtlich der applizierten HD-Regime - dem wichtigsten Risikofaktor für Emesis und Nausea - eine geringe Heterogenität auf. Der primäre Endpunkt mit kompletten Ansprechen definiert als keine Emesis und keine Rescue- Medikamente ist streng definiert und lässt nur eine geringe Varianz zu. Zudem entspricht dieser Endpunkt dem mittlerweile international üblichen Endpunkt für Antiemetikastudien. Die Auswertung erfolgt

als kumulatives komplettes Ansprechen, d.h. Patienten werden nur als ansprechend bewertet, wenn sie über den gesamten Zeitraum keine Emesisepisoden aufwiesen oder Rescue-Medikamente erhielten und erlaubt eine transparente Nachvollziehbarkeit der Studienergebnisse. Eine tagesbezogene Auswertung, die dann die Effekte über den Beobachtungszeitraum mittelt, würde dagegen das tatsächliche Ansprechverhalten verschleiern. Zur Ergebnisdarstellung wurde der methodische Konsens zur Darstellung von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien aus dem STROBE Statement verwendet (von Elm et al., 2008).

Die Limitation der Studie liegen vor allem im Design, als Beobachtungsstudie fehlt eine Vergleichsgruppe mit randomisierter Zuteilung und Verblindung. Ebenfalls wird die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse durch die monozentrische Studiumsetzung reduziert.

6. Zusammenfassung

Die Tripel-antiemetische Therapie mit dem NK-1-RA Aprepitant in Kombination mit dem 5-HT₃-RA Granisetron und Dexamethason bei HD-CTX in der vorliegenden Studie kann als effektiv, gut tolerabel und sicher bezeichnet werden. Es traten keine Grad 4 Toxizitäten nach CTCAE auf, die Grad 3 Toxizitäten nach CTCAE unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit nicht von historischen Kontrollen. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach dem anderer Studien mit HD-CTX und Stammzellsupport. Auch im Vergleich der Schwere und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen mit Studien, die eine antiemetische Zweifachkombination aus 5-HT₃-RA und Dexamethason beinhalteten, traten keine Verschlechterungen unter der Tripelkombination auf.

Komediaktionen sind wegen möglicher emetogener Zusatzeffekte bei der Bewertung von Ansprechraten zu berücksichtigen. Die vorliegenden Daten konnten eine signifikante Verschlechterung der Ansprechraten bei Patienten, die Opiode erhalten haben, nachweisen.

Hauptrisikofaktor für Emesis und Nausea bleibt die jeweilige CTX. Andere personenbezogene Risikofaktoren scheinen bei hochemetogen wirkenden Therapieformen wie einer HD-CTX über mehrere Tage mit Stammzellsupport nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Auch wenn der Vergleich dieser Daten mit denen der vorhandenen Literatur aus methodischen Gründen beschränkt ist, scheint die zusätzliche Gabe von Aprepitant im Rahmen des antiemetischen Regimes eine Verbesserung in der Prophylaxe der CINV während einer mehrtägigen HD-CTX zu bewirken. Damit kann die Dreifach- antiemetische Therapie aus NK-1-RA, 5-HT₃-RA und Dexamethason als sichere und effektive Therapie zur Prophylaxe von CINV bei HD-CTX gewertet werden.

Allerdings sind zur vollständigen Implementierung des NK-1-RA in die internationalen Leitlinien für antiemetische Therapie während HD-CTX weitere prospektive, randomisierte Studien notwendig.

7. Literatur

- (2004) Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 22(4): 725-9.
- (2009) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and European Society of Medical Oncology (ESMO), Update June 2009. www.mascc.org.
- Aapro MS (2002) 5-HT₃ receptor antagonists: are they all the same? Management of nausea and vomiting: revisiting the role of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Cancer Today* (Suppl 1): 3-15.
- Aapro MS (1993) '... setron': are 5-HT₃ receptor antagonists different? *Eur J Cancer* 29A(12): 1655.
- Abbott B, Ippoliti C, et al. (2000) Granisetron (Kytril) plus dexamethasone for antiemetic control in bone marrow transplant patients receiving highly emetogenic chemotherapy with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 25(12): 1279-83.
- Agura ED, Brown MC, et al. (1995) Antiemetic efficacy and pharmacokinetics of intravenous ondansetron infusion during chemotherapy conditioning for bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 16(2): 213-22.
- Andrews PL, Bhandari P (1993) The 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action. *Eur J Cancer* 29A Suppl 1: S11-6.
- Andrews PL, Davis CJ, et al. (1990) The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 68(2): 325-45.
- Ballen KK, Hesketh AM et al. (2001) Prospective evaluation of antiemetic outcome following high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *Bone Marrow Transplant* 28(11): 1061-6.
- Barbounis V, Koumakis G, et al. (1999) The anti-emetic efficacy of tropisetron plus dexamethasone in patients treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 7(2): 79-83.
- Barbounis V, Koumakis G, et al. (1995) A phase II study of ondansetron as antiemetic prophylaxis in patients receiving high-dose polychemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 3(5): 301-6.
- Barnett CM, Oholendt MS, et al. (2004) Evaluation of Aprepitant for Treatment of Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation." *ASH Annual Meeting Abstracts* 104 (11 % U <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;104/11/5041> %8 November 16, 2004): 5041.

- Blier P, Gobbi G, et al. (2004). Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. *J Psychiatry Neurosci* 29(3): 208-18.
- Blum RA, Majumdar A, et al. (2003) Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 25(5): 1407-19.
- Bosi A, Guidi S, et al. (1993) Ondansetron versus chlorpromazine for preventing emesis in bone marrow transplant recipients: a double-blind randomized study. *J Chemother* 5(3): 191-6.
- Bubalo J, Seelig F, et al. (2001) Randomized open-label trial of dolasetron for the control of nausea and vomiting associated with high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 7(8): 439-45.
- Bubalo JS, Leis JF, et al. (2007) A randomized, double blinded, pilot trial of aprepitant added to standard antiemetics during conditioning therapy for hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *J Clin Oncol* 25 (no. 18s): 9112.
- Carpenter DO, Briggs DB, et al. (1983) Responses of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides. *Cell Mol Neurobiol* 3(2): 113-26.
- Climont MA, Palau J, et al. (1998) The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and loracepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support. *Support Care Cancer* 6(3): 287-90.
- Crenier L, Lemoine F, et al. (1996) A Comparative study on the efficacy of the different 5-HT₃ antagonist to control acute emesis in blood stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 4(3): 253.
- CTEP (2003) CTCAE Common Terminology Criteria for adverse events (Version 3.0). NC. Institute.
- DeVane CL (2001) Substance P: a new era, a new role. *Pharmacotherapy* 21(9): 1061-9.
- Diemunsch P and Grelot L (2000) Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 60(3): 533-46.
- Durand JP, Gourmel B, et al. (2007) Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol* 18(4): 808-9.
- Einhorn LH, Rapoport B, et al. (2005) Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. *Support Care Cancer* 13(2): 112-6.
- Fausser AA, Russ W, et al. (1997) Oral dolasetron mesilate (MDL 73,147EF) for the control of emesis during fractionated total-body irradiation and high-dose cyclophosphamide in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 5(3): 219-22.

- Fox-Geiman MP, Fisher SG, et al. (2001) Double-blind comparative trial of oral ondansetron versus oral granisetron versus IV ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 7(11): 596-603.
- Frakes LA, Brehm TL, et al. (1997) An all oral antiemetic regimen for patients undergoing high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 20(6): 473-8.
- Gilbert CJ, Ohly KV, et al. (1995). Randomized, double-blind comparison of a prochlorperazine-based versus a metoclopramide-based antiemetic regimen in patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 76(11): 2330-7.
- Gralla RJ (1983). "Metoclopramide. A review of antiemetic trials." *Drugs* 25 Suppl 1: 63-73.
- Gralla RJ (1992). "Serotonin antagonist antiemetics: progress and concerns." *Ann Oncol* 3(9): 677-8.
- Gralla RJ, Roila F, et al. (2005) The 2004 Perugia Antiemetic Consensus Guideline process: methods, procedures, and participants. *Support Care Cancer* 13(2): 77-9.
- Grunberg SM (2007) Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 18(2): 233-40.
- Herrstedt J., Roila F. (2009) Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 20 Suppl 4, 156-158.
- Hesketh PJ (2008) Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358(23): 2482-94.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, et al. (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): 4112-9.
- Hesketh PJ, Kris MG, et al. (1997) Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 15(1): 103-9.
- Hofman M, Morrow GR, et al. (2004) Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer* 101(851-857).
- Hokfelt T, Pernow B, et al. (2001) Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 249(1): 27-40.
- Howell JE, Szabatura AH, et al. (2008) Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 14(3): 157-62.
- Ioannidis JP, Hesketh PJ, et al. (2000). Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 18(19): 3409-22.

- Jordan K, Bokemeyer C, et al. (2008) Antiemetische Prophylaxe und Therapie gemäß den MASCC und ASCO Guidelines, In: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008 der Deutschen Krebsgesellschaft. p. 348-354.
- Jordan K, Hinke A, et al. (2005) Granisetron versus tropisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced emesis: a pooled analysis. *Support Care Cancer* 13(1): 26-31.
- Jordan K, Hinke A, et al. (2007) A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 15(9): 1023-33.
- Jordan K, Jahn F, Jahn P, Behlendorf T, Stein A, Ruessel J, Kegel T, Schmoll HJ (2010) The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose chemotherapy (HDC): Efficacy and safety of a triple antiemetic combination . Bone marrow Transplantation 2010: accepted for publication
- Jordan K, Kinitz I, et al. (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: 1184-1187.
- Junagadhwalla M, Chilton J, et al. (2005) Prolonged Administration of Aprepitant Does Not Increase Toxicity in Patients Undergoing High Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant. *ASH Annual Meeting Abstracts* 106(11 % U <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;106/11/5329> %8 November 16, 2005): 5329.
- Kalaycio M, Mendez Z, et al. (1998) Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 124(5): 265-9.
- Koeller JM, Aapro MS, et al. (2002) Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 10(7): 519-22.
- Koga T, Fukuda H (1992) Neurons in the nucleus of the solitary tract mediating inputs from emetic vagal afferents and the area postrema to the pattern generator for the emetic act in dogs. *Neurosci Res* 14(3): 166-79.
- Kris MG, Hesketh PJ, et al. (2006) American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24(18): 2932-47.
- Lopez-Jimenez J, Martin-Ballesteros E, et al. (2006) Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica* 91(1): 84-91.
- Marsden C (1991) *The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* Chichester John Wiley & Sons Ltd.
- McCrea JB, Majumdar AK, et al. (2003) Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 74(1): 17-24.
- Miller AD, Jakus J, et al. (1994) Plasticity of emesis to a 5-HT₃ agonist: effect of order of visceral nerve cuts. *Neuroreport* 5(8): 986-8.

- Morrow GR, Roscoe JA, et al. (2002) Nausea and emesis: evidence for a biobehavioral perspective. *Support Care Cancer* 10(2): 96-105.
- Musso M, Scalone R, et al. (2010) Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 45(1): 123-7.
- Mueller F, Jordan K, Jahn P, Behlendorf T, Sippel C, Kegel T, et al. (2009) The NK-1 antagonist aprepitant (APR) in combination with granisetron and dexamethasone in high dose chemotherapy (HDC). *European Journal of Cancer* 7(2): 200-201.
- Okamoto S, Takahashi S, et al. (1996) Granisetron in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Bone Marrow Transplant* 17(5): 679-83.
- Or R, Drakos P, et al. (1994) The anti-emetic efficacy and tolerability of tropisetron in patients conditioned with high-dose chemotherapy (with and without total body irradiation) prior to bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2(4): 245-8.
- Orchard PJ, Rogosheske J, et al. (1999) A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 5(6): 386-93.
- Osoba D, Zee B, et al. (1997) Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 15(1): 116-23.
- Osowski CL, Dix SP, et al. (1998) An open-label dose comparison study of ondansetron for the prevention of emesis associated with chemotherapy prior to bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 6(6): 511-7.
- Paul B, Trovato JA, et al. (2010) Efficacy of Aprepitant in Patients Receiving High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem Cell Support. *J Oncol Pharm Pract.* 10: 45-51.
- Pendergrass K, Hargreaves R, et al. (2004) Aprepitant: an oral NK1 antagonist for the prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Drugs Today (Barc)* 40(10): 853-63.
- Perez EA, Tiemeier T, et al. (1999) Antiemetic therapy for high-dose chemotherapy with transplantation: report of a retrospective analysis of a 5-HT(3) regimen and literature review. *Support Care Cancer* 7(6): 413-24.
- Peroutka SJ, Snyder SH (1979) Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H]5-hydroxytryptamine, [3H]lysergic acid diethylamide and [3H]spiroperidol. *Mol Pharmacol* 16(3): 687-99.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, et al. (2003) Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97(12): 3090-8.
- Pollera CF, Giannarelli D (1989) Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 64(5): 1117-22.

- Rapoport B, Jordan K, et al. (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):423-31.
- Roila F, Del Bavaero A, et al. (1998) Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 9: 811-819.
- Roila F, Hesketh PJ, et al. (2006). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 17(1): 20-8.
- Roila F, Tonato M, et al. (1991) Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 9(4): 675-8.
- Saller R, Hellenbrecht D, et al. (1986) Enhancement of the antiemetic action of metoclopramide against cisplatin-induced emesis by transdermal electrical nerve stimulation. *J Clin Pharmacol* 26(2): 115-9.
- Szer J, Grigg AP, et al. (2006) Aprepitant in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting following haemopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 37(Suppl 1): S112.
- Trigg ME, Inverso, DM (2008) Nausea and vomiting with high-dose chemotherapy and stem cell rescue therapy: a review of antiemetic regimens. *Bone Marrow Transplant* 42(8): 501-6.
- Viner CV, Selby PJ, et al. (1990) Ondansetron-a new safe and effective antiemetic in patients receiving high-dose melphalan. *Cancer Chemother Pharmacol* 25(6): 449-53.
- von Elm E, Altman AG, et al. (2008) [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. *Internist (Berl)* 49(6): 688-93.
- Walsh T, Morris AK, et al. (2004) Granisetron vs ondansetron for prevention of nausea and vomiting in hematopoietic stem cell transplant patients: results of a prospective, double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 34(11): 963-8.
- Wang, SC, Borison HL (1950) The vomiting center; a critical experimental analysis. *Arch Neurol Psychiatry* 63(6): 928-41.
- Warr DG, Street JC, et al. (2010). Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00520-010-0899-5.
- Yen CC, Hsieh RK, et al. (1998). Navoban (tropisetron, ICS 205-930) and dexamethasone combination in the prevention of vomiting for patients receiving preconditioning high-dose chemotherapy before marrow transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 28(2): 129-33.

8. Thesen

1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) sind höchst unangenehme Nebenwirkungen einer Chemotherapie und beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten erheblich.
2. Durch die Entwicklung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und des NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant konnte in den letzten 20 Jahren die antiemetische Prophylaxe deutlich verbessert und die Prävalenz von CINV stark reduziert werden.
3. Bei besonders intensiven Therapieformen wie der Hochdosischemotherapie mit Stammzellsupport ist die antiemetische Therapie nach wie vor unzureichend. Trotz leitliniengerechter antiemetischer Prophylaxe mit einer Standardkombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Steroid tritt Emesis bei 50-70% der Patienten auf.
4. Die Standardprophylaxe aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason erreicht hierbei zwar ein gutes Ansprechen an den ersten Tagen der Chemotherapie, es kommt jedoch zu rasch abnehmender antiemetischer Wirkung in der verzögerten Phase nach Hochdosischemotherapie.
5. Unter der zusätzlichen Gabe des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant bei Hochdosischemotherapie kommt es mit einem kompletten Ansprechen von 64% in der akuten und der verzögerten Phase in der vorliegenden Studie zu einer deutlichen Verbesserung der antiemetischen Prophylaxe im Vergleich mit Studienergebnissen zur Wirksamkeit der aktuellen leitliniengerechten Kombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason.
6. Die zusätzliche Gabe des NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant führt zu keiner erhöhten Toxizität oder häufigerem Auftreten unerwünschter Ereignisse unter der Hochdosischemotherapie im Vergleich zu historischen Kontrollen.
7. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Implementierung der zusätzlichen Gabe des NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant als Standardprophylaxe mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason bei Hochdosischemotherapie.
8. Das Risiko, im Rahmen einer Chemotherapie zu erbrechen, wird primär durch die emetogene Potenz des Zytostatikums definiert, patientenbezogene Risikofaktoren, bspw. weibliches Geschlecht oder junges Alter, spielen bei hoch emetogenen Therapieformen wie der Hochdosischemotherapie in der vorliegenden Arbeit eine untergeordnete Rolle.
9. Die Kontrolle der Nausea steht der Kontrolle der Emesis nach, hier sind weitere Forschungs- und Studienaktivitäten notwendig, um dieses sehr beeinträchtigende Symptom während und nach der Chemotherapie weiter zu verbessern.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Franziska Jahn, geb. Müller
Geburtstag/ Geburtsort: 13.04.1980 in Kronach
Adresse: Advokatenweg 3, 06114 Halle
E-mail: franziska.jahn@medizin.uni-halle.de

Ausbildung und Qualifikationen

1986 – 1999 Grundschole und Gymnasium
1999 Abitur am E-T-A-Hoffmann-Gymnasium Bamberg
09/99-02/00 Pfl egetätigkeit im Alten- und Pflegeheim „An der Promenade“
Bamberg
10/00- 06/07 Studium der Humanmedizin;
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg;
08/05-07/06 Praktisches Jahr
Wahlfach: Dermatologie
MLU Halle bei Prof. Dr. med. Marsch
Innere Medizin
Paul-Gerhard-Stift Wittenberg bei PD Dr. med. Jehle
Chirurgie
Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Dörlau bei
Dr. med. Richter
14/06/07 Staatsexamen (M2)
25/06/07 Approbation

Berufliche Tätigkeit

| | |
|-------------------|--|
| seit 11/2007 | Assistenzärztin Klinik für Innere Medizin IV - Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle an der Saale Prof. Dr. H.-J. Schmoll |
| 11/2007 – 10/2009 | Station 10 Klinik für Innere Medizin IV - Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle an der Saale Prof. Dr. H.-J. Schmoll |
| 11/2009 – 4/2010 | Internistische Intensivstation; Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie des Universitätsklinikums Halle an der Saale Prof. Dr. K. Werdan |
| Seit 5/2010 | Internistische Wachstation Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie des Universitätsklinikums Halle an der Saale Prof. Dr. K. Werdan |

Halle an der Saale im Juni 2010

Franziska Jahn

Publikationen zur Dissertation

Zeitschriftenartikel

Jordan K, **Jahn F**, Jahn P, Behlendorf T, Stein A, Ruessel J, Kegel T, Schmoll HJ (2010) The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose chemotherapy (HDC): Efficacy and safety of a triple antiemetic combination . Bone marrow Transplantation 2010: accepted for publication

Jordan K, **Müller F**, Schmoll HJ (2009) Neue antiemetische Strategien – nicht nur in der Onkologie. Der Internist 50(7): 887-894.

Müller F, Jahn P, Jordan K (2009) Antiemese – Aktualisierte leitliniengerechte Therapie 2009. Onkologie heute (6): 13-20.

Publizierte Abstracts

Mueller F, Jordan K, Jahn P, Behlendorf T, Sippel C, Kegel T, et al. (2009) The NK-1 antagonist aprepitant (APR) in combination with granisetron and dexamethasone in high dose chemotherapy (HDC). European Journal of Cancer 7(2): 200-201.

Mueller F, Jordan K, Jahn P, Behlendorf T, Sippel C, Kegel T, et al. (2009) The triple combination of the NK-1 antagonist Aprepitant (APR) with granisetron and dexamethasone in high dose chemotherapy (HDC). Onkologie – 2009 32 (suppl 4):141.

Selbstständigkeitserklärung

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

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

Halle an der Saale im Juni 2010

Franziska Jahn

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Weiterhin versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift in keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht habe.

Ich stelle den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Einen früheren Promotionsversuch meinerseits gab es nicht.

Halle an der Saale im Juni 2010

Franziska Jahn

Danksagung

Eine Dissertationsschrift entsteht nicht ohne Unterstützung von zahlreichen Personen. Den Kolleginnen und Kollegen und Freunden die mich bei meiner Arbeit mit Ideen und Taten unterstützt haben gebührt Dank.

Zu nennen ist allen voran Herr Professor Hans-Joachim Schmoll in dessen Klinik diese Untersuchung durchgeführt wurde und dessen Förderung der klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung und Tätigkeit auch die Basis dieser Arbeit bildet.

Frau PD Dr. med. Karin Jordan, Leiterin der Arbeitsgruppe Supportive Therapie, gilt mein besonderer, herzlicher Dank. Sie hat mich für den Bereich der onkologischen supportiven Medizin begeistert und mich in meiner Ausbildung stets freundschaftlich begleitet und gefördert. Ihrer Betreuung, ihrem Rat und ihrer Motivation verdanke ich die Fertigstellung meiner Dissertationsschrift.

Patrick Jahn danke ich für seine unermüdliche Unterstützung bei der Verfassung der Doktorarbeit und für seine sonstige grenzenlose Geduld.