

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

**Verträglichkeit und Effektivität einer 3fach-Antiemese mit  
dem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant bei  
hoch- und moderat emetogener Mehrtages-Chemotherapie**

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

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

von Iris Kinitz  
geboren am 09.03.1968 in Erfurt

Betreuer: PD Dr. Karin Jordan

Gutachter:

1. Prof. Dr. Petra Feyer
2. Prof. Dr. Margarete Landenberger
3. PD Dr. Karin Jordan

Tag der Verteidigung: 18.03.2011

## Referat

In den vergangenen 20 Jahren kamen neben neuen Therapieansätzen auch aggressivere Therapien in der Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen zum Einsatz, welche mit einer Zunahme von Nebenwirkungen einhergingen. Gleichzeitig rückte die Verbesserung der Lebensqualität in den Fokus. Die vollständige Kontrolle von chemotherapie-bedingter Übelkeit und Erbrechen ist in diesem Zusammenhang von außerordentlicher Bedeutung. Bis vor wenigen Jahren bestand die Standardantiemetikatherapie aus den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und den Steroiden. Im Jahr 2003 wurde ein weiteres Antiemetikum zugelassen - der Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (NK-1-RA) Aprepitant. Die Zulassung und Leitlinienempfehlung erfolgte auf der Grundlage des Einsatzes bei hoch emetogener Eintages-Chemotherapie. Aufgrund der unzureichenden Studienlage, insbesondere in Bezug auf Sicherheitsaspekte bei prolongierter Gabe von Aprepitant, wird in den aktuellen internationalen Leitlinien ein NK-1-RA bei Mehrtages-Chemotherapien nicht empfohlen. Ziel dieser Arbeit ist es, zu belegen, ob die zusätzliche Gabe von Aprepitant (Tag 1: 125 mg, dann jeweils 80 mg) an den Tagen der Chemotherapie sowie an beiden Tagen nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit dem 5-HT<sub>3</sub>-RA Granisetron und mit Dexamethason die Ansprechraten (Ausbleiben der Emesis) bei mehrtägiger Chemotherapie verbessert. In dieser nicht-randomisierten Studie wurden Daten von Patienten verschiedener Tumorerkrankungen ausgewertet, die an 3 oder 5 konsekutiven Tagen (durchschnittlich 4,1 Tage) mit hoch emetogenen Zytostatika behandelt wurden (HEC, n=38) oder an 3 konsekutiven Tagen eine moderat emetogene Chemotherapie erhielten. Primärer Endpunkt war das vollständige Ansprechen während des gesamten Beobachtungszeitraumes (akute und verzögerte Phase) im Sinne einer ausbleibenden Emesis und fehlender Notwendigkeit einer Rescue-Medikation. Den primären Endpunkt erreichten in der Gruppe der hoch emetogenen Chemotherapie 57,9% der Patienten, wobei in der akuten bzw. verzögerten Phase 65,8% bzw. 68,4% der Patienten vollständig ansprachen. Bei der moderat emetogenen Chemotherapie betragen die Ansprechraten 72,5% (gesamte Beobachtungsdauer), 72,5% (akute Phase) bzw. 82,5% (verzögerte Phase). Die Verträglichkeit der 5 - bis 7 - tägigen antiemetischen Medikation war der des etablierten 3-tägigen Aprepitant-Schemas zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei eintägiger Chemotherapie vergleichbar. Im Vergleich zu den Ansprechraten der ausschließlichen Standardkombination aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und einem Steroid bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die zusätzliche Wirksamkeit und auch Verträglichkeit von Aprepitant bei Mehrtages-Chemotherapien.

Kinitz, Iris: Verträglichkeit und Effektivität einer 3fach-Antiemese mit dem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant bei hoch- und moderat emetogener Mehrtages-Chemotherapie

Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 44 Seiten, 2010

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HT <sub>3</sub> -RA	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Antagonist (Serotonin-Rezeptorantagonist)
AC	Anthrazyklin und Cyclophosphamid
AP	Area postrema
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CPG	Central Pattern Generator
CR	Complete Response
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Toxicity Criteria, Adverse Events
CTX	Chemotherapie
CTZ	Chemorezeptor-Triggerzone
d	Tag
GCP	Good Clinical Practice
GI-OP	Gastrointestinaltrakt - Operation
ESMO	European Society for Medical Oncology
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie
i.v.	intravenös
KA	Komplettes Ansprechen
KO	Körperoberfläche
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie
MTC	Mehrtages-Chemotherapie
NK	Neurokinin
NK-1-RA	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist
NTC	Nucleus tractus solitarius
PET	Positronenemissions-Tomographie
p.o.	per os
ULN	Upper Limit of Normal
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis mit Seitenangaben

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Entwicklung der Antiemese - ein historischer Abriss.....	1
1.2.	Emetogenes Potential von Zytostatika.....	2
1.3.	Individuelle Risikofaktoren .....	3
1.4.	Formen des Erbrechen.....	3
1.5.	Pathophysiologie des Erbrechen .....	4
1.5.1.	Allgemeines .....	4
1.5.2.	Chemotherapie - induziertes akutes Erbrechen.....	5
1.5.3.	Verzögert auftretendes Erbrechen.....	6
1.5.4.	Antizipatorisches Erbrechen .....	6
1.6.	Wirkungsweise antiemetischer Medikamente .....	7
1.6.1.	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonisten (5-HT <sub>3</sub> -RA).....	7
1.6.2.	Dexamethason.....	8
1.6.3.	Weitere Antiemetika .....	8
1.7.	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK-1-RA).....	9
1.7.1.	Pathophysiologische Bedeutung .....	9
1.7.2.	Aprepitant.....	9
1.8.	Internationale Leitlinien zur Antiemese.....	11
2.	Zielsetzung .....	13
3.	Studienplan und Methodik .....	14
3.1.	Studiendesign.....	14
3.1.1.	Allgemein.....	14
3.1.2.	Ein - und Ausschlußkriterien .....	14
3.1.3.	Studienregime .....	15
3.1.4.	Endpunkte .....	16
3.2.	Durchführung.....	16
3.2.1.	Chemotherapieprotokolle.....	16
3.2.2.	Dokumentation/ Unerwünschte Ereignisse .....	17
3.3.	Statistische Analyse .....	18
4.	Ergebnisse.....	20
4.1.	Patienten/Chemotherapie .....	20
4.1.1.	Zusammensetzung der Studiengruppe .....	20
4.1.2.	Risikoprofil der Patienten .....	22
4.2.	Wirksamkeitsergebnisse .....	22
4.2.1.	Komplettes Ansprechen (KA).....	22
4.2.2.	Übelkeit.....	24
4.2.3.	Risikofaktorenanalyse .....	24
4.2.4.	Zeitpunkt bis zum ersten Erbrechen.....	25
4.3.	Tolerabilitäts - und Sicherheitsanalyse .....	26
5.	Diskussion .....	27
6.	Zusammenfassung.....	34
7.	Literaturverzeichnis .....	35
8.	Thesen .....	39
	Tabellarischer Lebenslauf .....	41
	Publikationsverzeichnis.....	42
	Erklärungen.....	43
	Danksagung.....	44

# 1. Einleitung

## 1.1. Entwicklung der Antiemese - ein historischer Abriss

Der Beginn der zytostatischen Chemotherapie lag in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts. Der Preis für die zytostatische Wirksamkeit waren ausgeprägte Nebenwirkungen - in erster Linie Übelkeit und Erbrechen, welche mit zunehmender Intensivierung der Therapie in Ausprägung und Dauer zunahm. Vor der Einführung moderner Antiemetika erbrachen mehr als 90% der Patienten bei z.B. hoch emetogener cisplatinhaltiger Therapie (Gralla, Itri et al. 1981; Kris, Cubeddu et al. 1996).

Nach Einsatz von Cannabinoiden (1975) (Sallan, Zinberg et al. 1975) und Steroiden (1979) (Aapro and Alberts 1981) konnte unter Hinzunahme von Hochdosis-Metoclopramid in den 80er Jahren das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen erstmalig gebessert bzw. eine Fortführung der Chemotherapie oft erst möglich gemacht werden (Gralla, Itri et al. 1981). Dennoch zählten Übelkeit und Erbrechen weiterhin zu den möglichen chemotherapie-limitierenden Nebenwirkungen (Coates, Abraham et al. 1983; Griffin, Butow et al. 1996; Feyer, Kleeberg et al. 2008). Diese Nebenwirkungen wurden und werden von den Patienten als besonders belastend erlebt (Tabelle 1). Mit der Einführung der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA) zu Anfang der 90er Jahre (Einhorn, Nagy et al. 1990) und den Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK-1-RA) im Jahr 2003 (Hesketh, Grunberg et al. 2003; Poli-Bigelli, Rodrigues-Pereira et al. 2003) stehen nunmehr ausgesprochen potente Antiemetika zur Verfügung, so dass eine weitere Reduktion dieser Symptome möglich wurde.

**Tabelle 1:** Nebenwirkungen von Chemotherapien in ihrer Bedeutung für Patienten (Patientenselbsteinschätzung) (Coates, Abraham et al. 1983; Griffin, Butow et al. 1996; Feyer, Kleeberg et al. 2008)

	Rangfolge der häufigsten Nebenwirkungen/Beeinträchtigungen		
	„Vor-Setron-Ära“ (1983)	„Nach-Setron-Ära“ (1996)	„Nach-Setron-Ära“ (2004/2005)
1	Erbrechen	Übelkeit	Fatigue
2	Übelkeit	Müdigkeit	Alopezie
3	Alopezie	Alopezie	Übelkeit
4	Gedanken an die Chemotherapie	Gedanken an eine Injektion	Schlafstörungen
5	Länge des Klinikaufenthaltes	Erbrechen	Gewichtsverlust
6			Erbrechen

## 1.2. Emetogenes Potential von Zytostatika

Das emetogene Potential der Chemotherapie gilt als Hauptrisikofaktor für das zytostatika-induzierte Erbrechen (Hesketh 1999). Außerdem besteht eine Risikoerhöhung durch intravenöse Applikation, hohe Dosierung und schnelle Applikationsgeschwindigkeit der Chemotherapie.

Unter Berücksichtigung des akuten und verzögerten Erbrechens werden die einzelnen Chemotherapeutika empirisch in 4 Risikoklassen eingeteilt (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Emetogenes Potential intravenös applizierter Zytostatika (mod. nach Hesketh 1999; Kris, Hesketh et al. 2006; Jordan, Bokemeyer et al. 2008)

<b>hoch</b> - Emesis-Risiko > 90%	
Carmustin, BCNU (> 250 mg/m <sup>2</sup> )	Lomustin (> 60 mg/m <sup>2</sup> )
Cisplatin (> 50 mg/m <sup>2</sup> ) *	Mechlorethamin
Cyclophosphamid (> 1500 mg/m <sup>2</sup> )*	Pentostatin
Dacarbazin, DTIC (> 500 mg/m <sup>2</sup> )	Streptozotocin
<b>moderat</b> - Emesis-Risiko 30-90%	
Altretamin	Ifosfamid
Carboplatin *	Irinotecan
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m <sup>2</sup> )*	Melphalan i.v.
Cytarabin (> 1 g/m <sup>2</sup> )	Mitoxantron (> 12 mg/m <sup>2</sup> )
Daunorubicin	Oxaliplatin
Doxorubicin	Treosulfan
Epirubicin	Trabectedin
<b>gering</b> – Emesis-Risiko 10-30%	
Asparaginase	Mitoxantron (< 12 mg/m <sup>2</sup> )
Bortezomib	Paclitaxel
Cetuximab	Pegasparaginase
Cytarabin (< 1g/m <sup>2</sup> )	Pemetrexed
Docetaxel	Teniposid
Etoposid i	Thiopeta
5-Fluorouracil	Topotecan
Gemcitabin	Trastuzumab
<b>minimal</b> – Emesis-Risiko <10%	
Bleomycin	α-, β-, γ- Interferone
Bevacizumab	Mercaptopurin
Busulfan	Methotrexat (< 100 mg/m <sup>2</sup> )
Chlorambucil	Thioguanin
Cladribin	Vinblastin
Cytarabin (< 100 mg/m <sup>2</sup> )	Vincristin
Fludarabin	Vinorelbin

\* besonders hohes Risiko für verzögertes Erbrechen

### 1.3. Individuelle Risikofaktoren

Neben therapiebedingten Faktoren, wie dem emetogenen Potential des Zytostatikums, spielen jedoch auch individuelle Risikofaktoren (Tabelle 3) bezüglich des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen eine wichtige Rolle.

**Tabelle 3:** Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (Pollera and Giannarelli 1989; Roila, Tonato et al. 1991; Hesketh, Navari et al. 1996; Osoba, Zee et al. 1997; Morrow, Roscoe et al. 2002)

<b>Erhöhtes Risiko</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- weibliches Geschlecht</li><li>- junges Alter</li><li>- vorangegangene Chemotherapie mit Nausea/Emesis</li><li>- Anamnese Schwangerschaftserbrechen</li><li>- Anamnese Reisekrankheit</li></ul>
<b>Vermindertes Risiko</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- männliches Geschlecht</li><li>- fortgeschrittenes Alter</li><li>- guter Allgemeinzustand</li><li>- regelmäßiger starker Alkoholkonsum &gt;10 Getränke pro Woche</li></ul>

### 1.4. Formen des Erbrechens

Die Einteilung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen erfolgt nach zeitlichen Gesichtspunkten (Kris, Gralla et al. 1985; Tavorath and Hesketh 1996; Roila, Donati et al. 2002), (Tabelle 4).

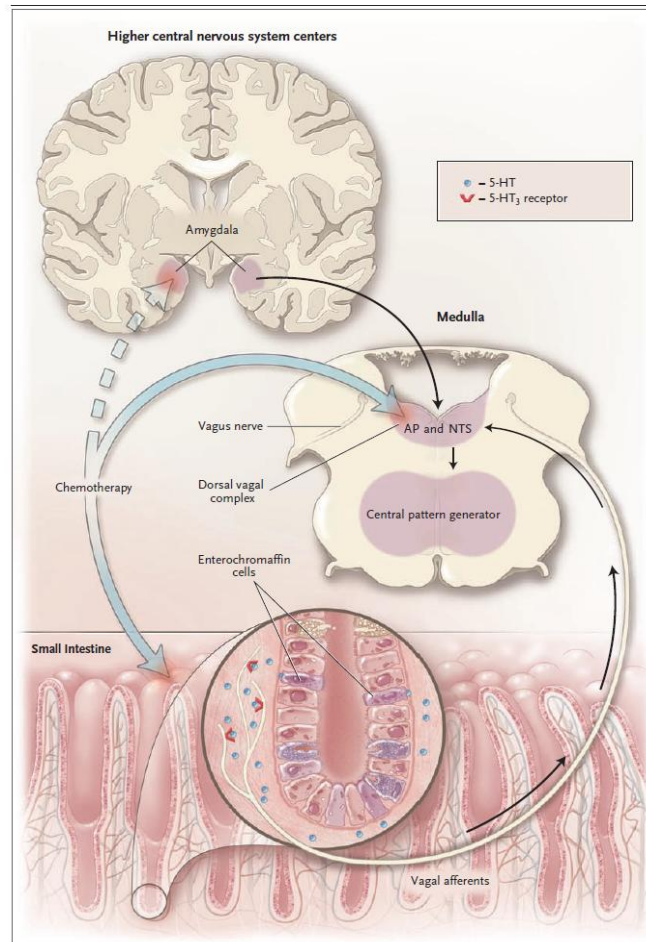
**Tabelle 4:** Formen zytostatika-bedingter Übelkeit und Erbrechen

<b>Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- innerhalb der ersten 24h nach Chemotherapie auftretend</li><li>- hauptsächlich durch Serotonin-Freisetzung aus enterochromaffinen Zellen vermittelt</li></ul>
<b>Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- nach 24h bis 5 Tage nach Chemotherapie auftretend</li><li>- Substanz-P-Vermittlung</li><li>- multifaktorielle Genese: Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, gestörte gastrointestinale Motilität, Nebennierenhormon-Dysbalance</li></ul>
<b>Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Auftreten erst nach erfolgter Chemotherapie möglich</li><li>- Folge klassischer Konditionierung nach vorausgegangener Übelkeit und Erbrechen</li></ul>

## 1.5. Pathophysiologie des Erbrechens

### 1.5.1. Allgemeines

Erbrechen wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Vorgänge ausgelöst, deren Steuerung durch den in der Medulla oblongata gelegenen „Central Pattern Generator“ (historisch dem Brechzentrum vergleichbar) erfolgt (Hornby 2001; Hesketh 2008) (Abbildung 1).

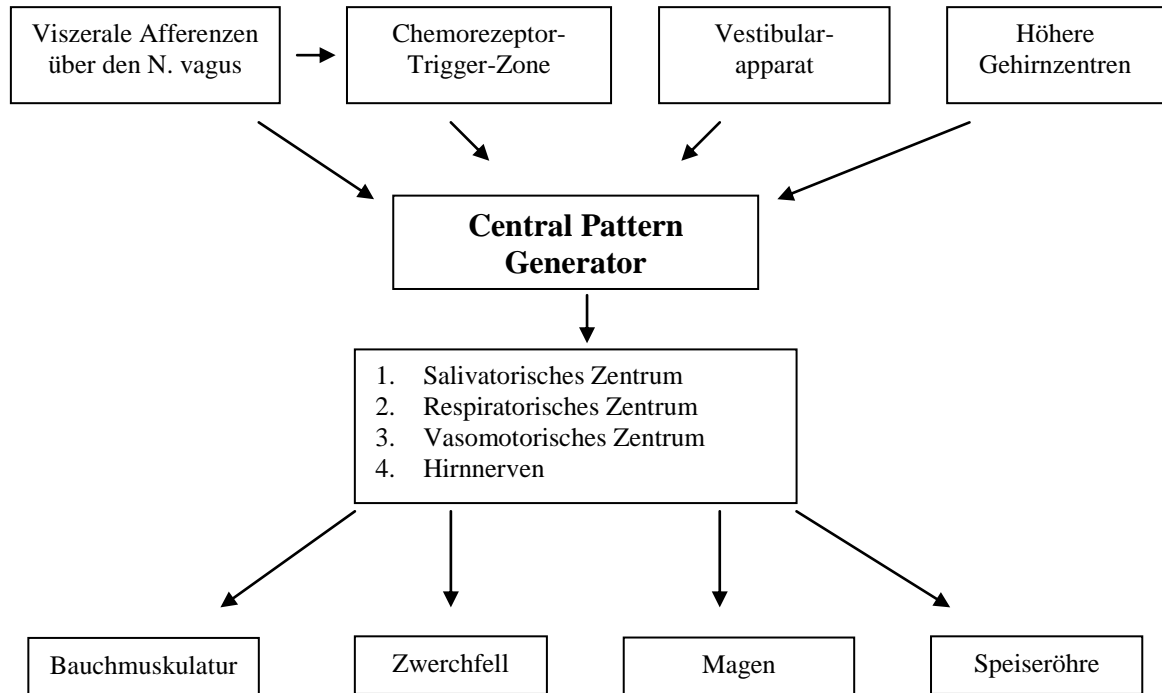


**Abbildung 1:** Am Brechreflex durch Zytostatika beteiligte Strukturen, modifiziert nach (Hesketh 2008); AP: Area postrema, NTS: Nucleus tractus solitarii, 5-HT: 5-Hydroxytryptamin

Grundsätzlich erfolgt die Stimulation des Central Pattern Generator über 4 Afferenzen (Borison 1989; Andrews, Davis et al. 1990; Leslie, Shah et al. 1990) (Abbildung 2).

- Viszerale Afferenzen des N. vagus (Zytostatika, Bestrahlung)
- Chemorezeptor-Trigger-Zone der Area postrema (Zytostatika, Opioide, Herzglykoside)
- Vestibularapparat (Drehschwindel, Seekrankheit)
- Limbisches System (Ekel, unangenehmer Geruch)





**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Stimulierungsmöglichkeiten des Central Pattern Generator und daraus resultierende Aktivierungsmechanismen des Erbrechens

Zytostatikainduziertes Erbrechen wird hauptsächlich durch Serotonin, Substanz P und zu einem geringen Anteil durch Dopamin ausgelöst (Leslie, Shah et al. 1990; Jordan, Schmolli et al. 2007; Hesketh 2008).

Chemotherapeutika bewirken dabei zum einen eine Freisetzung dieser Neurotransmitter, zum anderen hemmen sie in unterschiedlicher Weise die Enzymsysteme, die den Abbau der Neurotransmitter steuern. Durch Blockade der entsprechenden Rezeptoren verhindern Antiemetika die zum Erbrechen führenden Signalkaskaden.

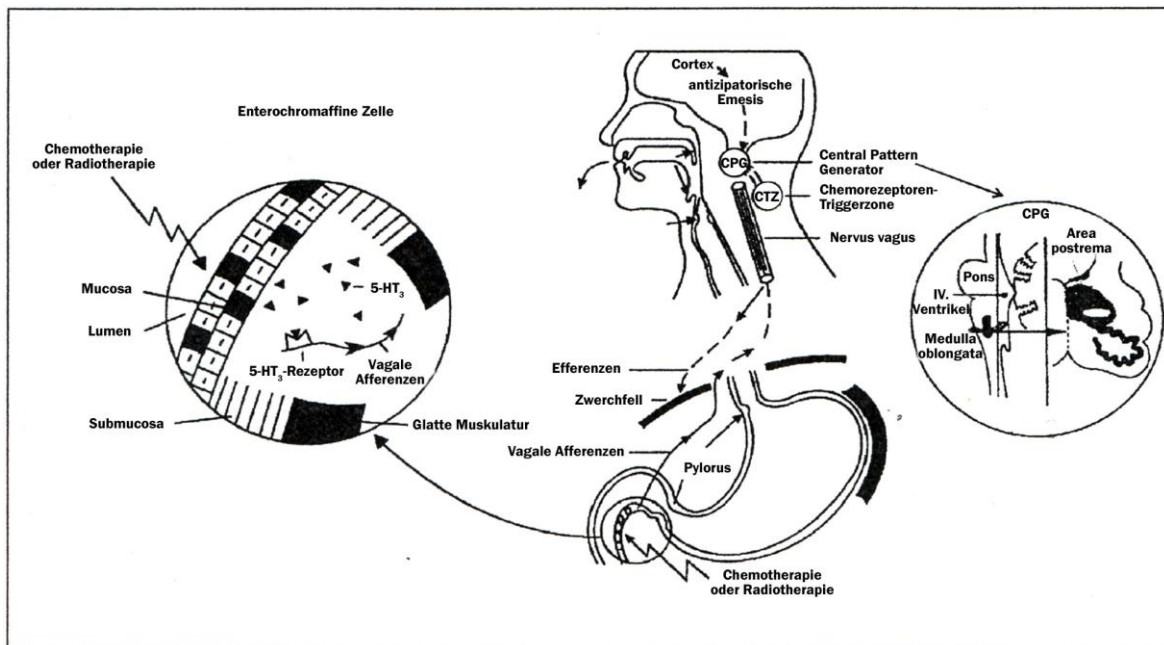
### 1.5.2. Chemotherapie - induziertes akutes Erbrechen

Definitionsgemäß tritt das akute Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie auf und wird hauptsächlich durch Serotonin vermittelt (Abbildung 3).

Serotonin ist ein Neurotransmitter, der zu 90% in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes gespeichert ist. Zytostatika bewirken eine massive Freisetzung des Serotonins (Miller and Nonaka 1992; Hesketh 2008).

Über spezifische Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren), die sich z.B. an den Endigungen des Nervus vagus befinden, wird der Brechvorgang aktiviert (Andrews and Bhandari 1993). 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren sind auch in der Chemorezeptor-Triggerzone (zirkumventrikuläres Organ) im Bereich der Area postrema am Boden des IV. Ventrikels nachweisbar, welche wiederum Informationen an den Central Pattern Generator vermitteln (Leslie 1986; Fukuda and Koga 1992; Miller, Nonaka et

al. 1994). Die viszerale Afferenzen des N. vagus und die Chemorezeptor-Trigger-Zone sind somit die wichtigsten anatomischen Leitstrukturen für das chemotherapie-induzierte akute Erbrechen.



**Abbildung 3:** Rolle des Serotonins bei der Auslösung des Brechreflexes durch Zytostatika

### 1.5.3. Verzögert auftretendes Erbrechen

Das verzögert auftretende Erbrechen beginnt definitionsgemäß 24 Stunden nach Zytostatikaapplikation und umfasst den Zeitraum bis zum 5. Tag nach der Chemotherapie. Die genaue Pathophysiologie des verzögerten Erbrechens ist nach wie vor unklar. Nach neuesten Erkenntnissen kommt der Substanz P dabei eine Schlüsselrolle zu. Substanz P bindet im ZNS an Neurokinin-1-Rezeptoren, die sich u.a. im Central Pattern Generator im Hirnstamm befinden. Im Gegensatz zu den 5-HT<sub>3</sub>-RA ist der Wirkmechanismus der NK-1-RA hauptsächlich zentral bedingt (Diemunsch and Grelot 2000; Hokfelt, Pernow et al. 2001; Jordan 2006). Insgesamt handelt es sich beim verzögert auftretenden Erbrechen um ein multifaktorielles Geschehen mit folgenden möglichen Mechanismen (Roila, Donati et al. 2002):

- Bindung von Substanz P an den Neurokinin-1-Rezeptor
- Hirnödeme durch Blut-Hirn-Schranken Störung
- Beeinträchtigung der gastrointestinalen Motilität
- Dysbalance der Nebennierenhormone, insbesondere von Cortisol

### 1.5.4. Antizipatorisches Erbrechen

Antizipatorisches Erbrechen ist ausschließlich bei Patienten zu finden, die bereits unter einer vorherigen Chemotherapie erbrochen haben. Erklärbar ist dieser Mechanismus über die klassische Konditionierung. Es entsteht ein bedingter Reflex im Sinne einer Erwartungsangst, wobei

Gedanken oder auch sensorische Wahrnehmungen des Patienten an die Chemotherapie als Haupttrigger für das Erbrechen gelten. Hauptursache ist eine unzureichende Emesisprophylaxe in den vorangegangenen Chemotherapiezyklen (Morrow, Roscoe et al. 1998; Aapro, Molassiotis et al. 2005; Jordan, Casper et al. 2005).

## 1.6. Wirkungsweise antiemetischer Medikamente

Einen Überblick über die verschiedenen Antiemetika, deren Wirkmechanismus sowie deren unterschiedliche Bedeutung in der akuten bzw. verzögerten Phase soll nachfolgend Tabelle 5 geben.

**Tabelle 5:** Wirkmechanismus verschiedener Antiemetika auf das chemotherapie-induzierte Erbrechen (Jordan, Schmoll et al. 2007; Jordan, Behlendorf et al. 2009)

Wirkort	Substanzgruppe	Wirkstoff (Beispiele)	Antiemetische Wirkung	
			akutes Erbrechen	verzögertes Erbrechen
5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Ondansetron, Granisetron, Palonosetron	++	(+)
Multipel	Glukokortikoide	Dexamethason, Methylprednisolon	+(+)	+(+)
Neurokinin-1-Rezeptor	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	Aprepitant Fosaprepitant	+	++
Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptor	substituierte Benzamide	Metoclopramid, Alizaprid	(+)	(+)
GABA-Chloridkanal-Rezeptorkomplex	Benzodiazepine	Lorazepam, Diazepam	(+)	(+)
Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptor	Neuroleptika	Promethazin, Haloperidol	(+)	(+)
Multipel	Atypisches Neuroleptikum	Olanzapin	+	+
Cannabinoid-Rezeptor	Cannabinoide	Dronabinol	(+)	(+)
Muskarin-Cholin-Rezeptoren	Antihistaminika	Dimenhydrinat	-	-

### 1.6.1. 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA)

5-HT<sub>3</sub>-RA stellen die wichtigste Komponente der antiemetischen Therapie in der Prophylaxe des akuten Erbrechens bei hoch- und moderat emetogener Chemotherapie dar. Bei der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist ihre Bedeutung geringer (Geling and Eichler 2005; Herrstedt, Koeller et al. 2005; Kris, Hesketh et al. 2005; Jordan, Schmoll et al. 2007).

In Deutschland sind fünf 5-HT<sub>3</sub>-RA zugelassen (Tabelle 6), welche sich im Wesentlichen durch ihre Rezeptorbindungsaffinität und ihre pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden.

**Tabelle 6:** 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit leitliniengemäßen Dosierungsempfehlungen (Jordan, Bokemeyer et al. 2008)

5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonisten	intravenös	oral
Ondansetron (z.B. Zofran®)	8 mg	16-24 mg
Granisetron (z.B. Kevatril®)	1 mg	2 mg
Palonosetron (Aloxi®)	0,25 mg	derzeit nur i.v. verfügbar
Tropisetron (z.B. Navoban®)	5 mg	5 mg
Dolasetron (z.B. Anemet®)	100 mg	200 mg

### 1.6.2. Dexamethason

Kortikosteroide spielen in der Antiemese beim chemotherapie-induzierten Erbrechen sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase eine bedeutende Rolle (Latreille, Stewart et al. 1995; Ioannidis, Hesketh et al. 2000; Jordan, Schmoll et al. 2007; Grunberg 2007). In den Leitlinien sind sie daher bei fehlender Kontraindikation fester Bestandteil der antiemetischen Prophylaxe. Der antiemetische Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist dabei weitgehend unklar. Diskutiert werden u.a. eine Zellmembranstabilisierung im Bereich der Chemorezeptor-Triggerzone und eine Beeinflussung der Emesis über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Das monofluorierte Glukokortikoid Dexamethason ist das in der antiemetischen Therapie am besten untersuchte und daher auch am häufigsten verwendete Kortikosteroid (Italian Group for Antiemetic Research et al. 1998; Italian Group for Antiemetic Research et al. 2004; Grunberg 2007).

### 1.6.3. Weitere Antiemetika

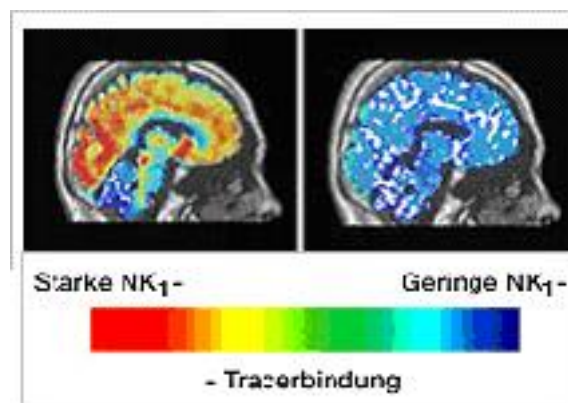
Die Indikation für den Einsatz von Benzamiden wie z.B. Metoclopramid besteht nur noch in der antiemetischen Bedarfsmedikation bei Therapieversagen. Der antiemetische Effekt der Neuroleptika (Phenothiazine und Butyrophenone) beruht hauptsächlich auf einer Dopaminrezeptor-Blockade, wobei die tatsächliche antiemetische Wirkung geringer ausgeprägt ist als bei Metoclopramid (Morrow, Roscoe et al. 1998; Hesketh 2008). Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Diazepam) haben keine primäre antiemetische Wirkung. Allerdings sollte diese Substanzgruppe nicht unterschätzt werden, da sie durch ihre anxiolytische Wirkung und ihren sedierenden Effekt insbesondere beim antizipatorischen und beim unstillbaren Erbrechen sehr wirkungsvoll sein kann (Gralla, Osoba et al. 1999).

## 1.7. Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK-1-RA)

### 1.7.1. Pathophysiologische Bedeutung

Das Neuropeptid Substanz P spielt als Mitglied der Tachykininfamilie eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des chemotherapie-induzierten Erbrechens. Physiologisch kann die Substanz P im Darm und im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden (Diemunsch and Grelot 2000; Huskey, Dean et al. 2003). Im ZNS finden sich NK-1-Rezeptoren vor allem am Tractus solitarius und am dorsalen motorischen Nucleus. An ihnen treffen periphere Stimuli über die Area postrema oder über vagale Afferenzen ein.

Abbildung 4 zeigt die mittels PET dargestellte Tracerbindung an NK-1-Rezeptoren im Gehirn eines gesunden männlichen Probanden vor (linkes Bild) und nach (rechtes Bild) Verabreichung des NK-1-RA Aprepitant (Bergstrom, Hargreaves et al. 2004).



**Abbildung 4:** Verteilung der NK-1-Rezeptoren im Hirn und die Blockade der Rezeptoren durch den NK-1-RA Aprepitant (Bergstrom, Hargreaves et al. 2004)

### 1.7.2. Aprepitant

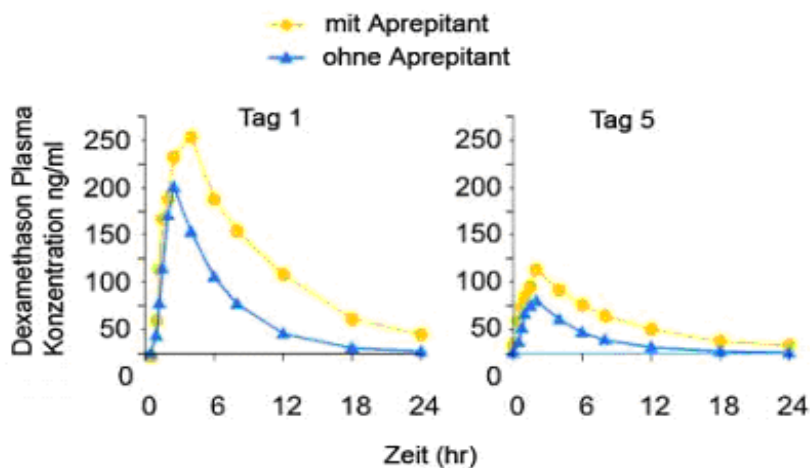
Aprepitant ist der erste klinisch zugelassene NK-1-RA. Die Zulassung in Deutschland erfolgte Ende 2003. Er ist oral und intravenös als Fosaprepitant applizierbar.

#### Pharmakologische Eigenschaften

Die Resorptionszeit nach oraler Applikation liegt bei etwa 4 Stunden, die Plasmahalbwertszeit bei 9 bis 13 Stunden. Aprepitant wird vorwiegend oxidiert und dann renal und biliär über die Fäzes eliminiert. Aprepitant gilt als moderater CYP3A4-Inhibitor (Majumdar, McCrea et al. 2003) wie auch -Induktor (Shadle, Lee et al. 2004; Sanchez, Wang et al. 2004). Substanzen, die CYP3A4 stark induzieren oder inhibieren, können die Aprepitant-Plasmakonzentration verändern (z.B. Induktion durch Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital; Inhibition durch Ritonavir, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin). Der gleichzeitige Einsatz mit diesen

Wirkstoffen sollte daher zurückhaltend erfolgen (Blum, Majumdar et al. 2003; Pendergrass, Hargreaves et al. 2004).

Dexamethason als Substrat wird ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert. Pharmakologische Untersuchungsergebnisse zeigten, dass es in der Kombination mit Aprepitant zur Erhöhung des Dexamethason-Plasmaspiegels kommt (Abbildung 5). Deshalb wird für die Kombination mit Aprepitant eine Reduktion der Dexamethason-Dosierung um ca. 50% empfohlen (McCrea, Majumdar et al. 2003). Vermutete Interaktionen von Aprepitant mit Chemotherapeutika (z. B. Docetaxel, Vincristin, Etoposid) konnten allerdings bisher nicht bestätigt werden (Shadle, Lee et al. 2004; Nygren, Hande et al. 2005; Loos, de Wit et al. 2006)



**Abbildung 5:** Bestimmung der Dexamethason Plasmakonzentration mit und ohne gleichzeitige Verabreichung des NK-1-RA Aprepitant. Dexamethason: 20 mg p.o. Tag 1, 8 mg/d p.o. Tag 2-5; Aprepitant: 125 mg p.o. Tag 1, 80 mg/d p.o. Tag 2-5; n=12 (McCrea, Majumdar et al. 2003)

### Nebenwirkungen

Aprepitant besitzt ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Appetitlosigkeit ist das am häufigsten beschriebene Symptom (17,8%). Gelegentlich kommt es zu Obstipation (10,3%), Diarrhoe (10,3%) und Singultus (4,6%) (Campos, Pereira et al. 2001; Van Belle, Lichinitser et al. 2002).

### Klinische Studien

Die erste Studie zur antiemetischen Wirksamkeit von NK-1-RA erfolgte 1997 mit 17 Patienten (Kris, Radford et al. 1997).

In den 2 größten multizentrischen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudien (Hesketh, Grunberg et al. 2003; Poli-Bigelli, Rodrigues-Pereira et al. 2003) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aprepitant bei Patienten, die erstmals eine hoch emetogene Chemotherapie mit Cisplatin (> 70 mg/m<sup>2</sup> KO) erhielten, geprüft. Dabei konnte eine signifikante Reduktion (p<0.001) des Erbrechens

durch die Kombination mit Aprepitant im Vergleich zum Kontrollarm (nur Dexamethason und 5-HT<sub>3</sub>-RA) erzielt werden. So lag das Komplett Ansprechen für die Aprepitant-Gruppe in der akuten/verzögerten/gesamten Phase bei 89,2% / 75,4% / 72,7% im Vergleich zu 78,1% / 55,8% / 52,3% im Kontrollarm (Hesketh, Grunberg et al. 2003). Eine nachfolgende Phase-III-Studie mit fast identischem Studiendesign, einziger Unterschied die Gabe von Ondansetron auch in der verzögerten Phase der Kontrollgruppe (Schmoll, Aapro et al. 2006), erbrachte gleichermaßen überzeugende Ergebnisse.

Die Verträglichkeitsanalyse der beiden Zulassungsstudien erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung unerwünschter Ereignisse durch die Zugabe von Aprepitant im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bisher ist Aprepitant aufgrund fehlender Studien weiterhin nur für die hochemetogene sowie die moderat emetogene AC-basierte *Eintages*-Chemotherapie zugelassen und auch international empfohlen (Einhorn, Rapoport et al. 2005; Kris, Hesketh et al. 2006; Roila, Hesketh et al. 2006).

## **1.8. Internationale Leitlinien zur Antiemese**

In den späten 1990ern entwickelten verschiedene internationale Expertengremien antiemetische Leitlinien. Die ersten internationalen Leitlinien der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), die im Rahmen der Consensus Conference on Antiemetic Therapy (Perugia 1997) entstanden, waren der Beginn für eine internationale Vereinheitlichung der Therapie. Es folgten antiemetische Leitlinien durch die ASCO (American Society of Oncology) 1999. Mit dem Ziel der weiteren Optimierung der antiemetischen Therapie wurden im Verlauf weitere zahlreiche Studien publiziert, so dass ein Update der internationalen Leitlinien erforderlich wurde.

Die aktuellen Leitlinien der Deutsche Krebsgesellschaft (Jordan, Bokemeyer et al. 2008) und der MASCC / ESMO (Perugia 2009) finden sich zusammengefasst in der folgenden Tabelle 7.

**Tabelle 7:** Antiemetische Prophylaxe am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2 bis 4 (verzögerte Phase), modifiziert nach den MASCC/ESMO Guidelines

Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
<b>hoch</b>	<b>5 HT<sub>3</sub> Rezeptor Antagonist</b> + <b>Steroid</b> + <b>Neurokinin<sub>1</sub> Rezeptor Antagonist</b>	<b>Steroid</b> + <b>Neurokinin<sub>1</sub> Rezeptor Antagonist</b>
<b>moderat</b>	<i>1. Bei anthrazyklin/ cyclophosphamid (AC) basierten Chemotherapien</i>  wie bei hoch emetogener Chemotherapie  <i>2. andere Chemotherapien:</i> <b>5 HT<sub>3</sub> Rezeptor Antagonist</b> <b>Palonosetron ist zu bevorzugen</b> + <b>Steroid</b>	<i>1. Bei anthrazyklin/ cyclophosphamid (AC) basierten Chemotherapien</i>  <b>Neurokinin<sub>1</sub> Rezeptor Antagonist</b> + <b>Steroid</b> (nicht Bestandteil der MASCC/ESMO Guidelines)  <i>2. andere Chemotherapien:</i> <b>Steroid</b> oder alternativ (nicht 1. Wahl) 5 HT <sub>3</sub> Rezeptor Antagonist
<b>gering</b>	<b>Steroid</b>	keine Routineprophylaxe
<b>minimal</b>	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

**ASCO Empfehlungsgrade:** akut hoch: IA, verzögert hoch: IIA/ akut moderat (AC-basiert): IIA, verzögert moderat (AC-basiert): II A/ akut moderat (andere): IA, verzögert moderat (andere): II A für Dexamethason, IIB für 5 HT<sub>3</sub> RA/ akut gering: III, IVD/ akut minimal: VD

Diese Empfehlungen beziehen sich explizit nur auf die *Eintages*-Chemotherapien. Für *Mehrtages*-Chemotherapien existieren keine derart evidenzbasierten Leitlinien, da entsprechende Studien fehlen. Aus diesem Grund konnte die Rolle von NK-1-RA bei der *Mehrtages*-Chemotherapie auf der vorherigen Konsensuskonferenz nicht ausreichend definiert werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen nach wie vor bei *Mehrtages*-Chemotherapien die Kombination von 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason in der akuten sowie Dexamethason allein in der verzögerten Phase. Es ist davon auszugehen, dass durch diese Kombination, analog zur hoch emetogenen *Eintages*-Chemotherapie, kein optimaler Schutz vor Übelkeit und Erbrechen zu erzielen ist, so dass die Rolle des NK-1- RA bei der *Mehrtages*-Chemotherapie zu evaluieren ist.



## 2. Zielsetzung

Nach den Leitlinien der ASCO und der MASCC / ESMO wird bei der Mehrtageschemotherapie die antiemetische Kombination aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason in der akuten sowie die Gabe von Dexamethason als Monotherapie in der verzögerten Phase empfohlen. Das Erreichen eines kompletten Ansprechens (KA; kein Erbrechen, keine antiemetische Bedarfsmedikation) ist mit dieser Kombination suboptimal und liegt bei ca. 55-58%.

Aufgrund der unzureichenden Studienlage, insbesondere auch in Bezug auf Sicherheitsaspekte bei prolongierter Gabe eines NK-1-RA, wird in den aktuellen Leitlinien der ASCO und MASCC / ESMO ein NK-1-RA bei Mehrtages-Chemotherapien nicht empfohlen.

Ziel dieser Arbeit war es, Studiendaten zur Dreifachkombination bestehend aus NK-1-RA, 5-HT<sub>3</sub>-RA und Steroid bei der Mehrtages-Chemotherapie zu generieren, um eine studiengestützte Diskussionsgrundlage für die mögliche Leitlinienimplementierung eines NK-1-RA zu schaffen. Hauptzielkriterium war es, die Verträglichkeit und Effektivität der zusätzlichen NK-1-RA Gabe bei der Mehrtages-Chemotherapie zu analysieren. Zusätzlich sollten weitere individuelle Risikofaktoren für das chemotherapie-induzierte Erbrechen evaluiert werden.

## 3. Studienplan und Methodik

### 3.1. Studiendesign

#### 3.1.1. Allgemein

Es handelt sich um eine monozentrische, nicht-randomisierte Observationsstudie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Oktober 2003-Okttober 2006. Die Aufnahme der Patienten erfolgte stationär in die Klinik für Innere Medizin IV.

Vor Beginn der Therapie erfolgte die Aufklärung der Patienten über die geplante Chemotherapie einschließlich der begleitenden antiemetischen Supportivmedikation. Die Durchführung fand in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Guidelines on Good Clinical Practice (GCP) statt.

#### 3.1.2. Ein- und Ausschlußkriterien

Für die Aufnahme der Patienten in die Studie galten folgende Ein- und Ausschlußkriterien:

##### Einschlußkriterien:

- Vorhandensein eines malignen Tumorleidens
- Mehrtageschemotherapie über mindestens 2 Tage
- Moderat- oder hoch emetogene Chemotherapie
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Karnofsky-Index  $\geq 60\%$  bzw. WHO-Performance-Status  $\leq 2$
- Erfüllung folgender hämatologischer und laborchemischen Kriterien:
  - Leukozytenzahl  $\geq 3,0$  Gpt/l
  - Thrombozyten  $\geq 100$  Gpt/l
  - Bilirubin  $\leq 1,5$  x ULN
  - ASAT/ALAT  $\leq 2,5$  x ULN
  - Kreatinin  $\leq 1,5$  x ULN
- Schriftliche Einwilligung des Patienten in die Durchführung der Chemotherapie einschließlich der begleitenden Supportivmedikation

##### Ausschlußkriterien:

- Eintageschemotherapie
- Hochdosischemotherapie
- Symptomatische Hirnmetastasen
- Alter  $< 18$  Jahre
- Gering oder minimal emetogene Chemotherapie

- Karnofsky-Index < 60% bzw. WHO-Performance-Status > 2
- Nichterfüllung eines der folgenden hämatologischen und metabolischen Kriterien
  - Leukozytenzahl < 3,0 Gpt/l
  - Thrombozyten < 100 Gpt/l
  - Bilirubin > 1,5 x ULN
  - ASAT/ALAT > 2,5 x ULN
  - Kreatinin > 2,5 x ULN
- Antiemetika zusätzlich zur Studienmedikation (nicht im Rahmen der antiemetischen Bedarfsmedikation):
  - Benzamide und deren Abkömmlinge (Metoclopramid, Domperidon, Alizaprid)
  - Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Alprazolam), außer als Schlafmedikation
  - Phenothiazine (z.B. Levopromazin, Promethazin)
  - Butyrophenone (z.B. Haloperidol, Droperidol)
  - Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin)
  - Anticholinergika (z.B. Scopolamin)
  - Cannabinoide
  - Mirtazapin
  - Olanzapin
- Starke CYP 3A4 Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital)
- Starke CYP 3A4 Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin)

### 3.1.3. Studienregime

Als Studienmedikation erhielten alle Patienten im Rahmen der begleitenden Supportivtherapie zur Chemotherapie die antiemetische Medikation wie in Tabelle 8 dargestellt. Die Applikation der antiemetischen Medikamente erfolgte eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie.

**Tabelle 8:** Antiemetisches Behandlungsregime bei der Mehrtageschemotherapie

Tag 1 der Chemotherapie	Weitere Tage der Chemotherapie	Tag 1 und 2 nach Chemotherapie
Aprepitant 125 mg p.o. Dexamethason 8 mg i.v. Granisetron 1 mg i.v.	Aprepitant 80 mg p.o. Dexamethason 8 mg i.v. Granisetron 1 mg i.v.	Aprepitant 80 mg p.o. Dexamethason 8 mg i.v.

### 3.1.4. Endpunkte

Die Endpunkte der Studie waren folgendermaßen definiert:

- **Primärer Endpunkt:** Komplettes Ansprechen (kein Erbrechen, keine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation) in der gesamten Beobachtungsphase (Tag 1 der Chemotherapie bis 5 Tage nach Ende der Chemotherapie)
- **Sekundäre Endpunkte:** Verträglichkeit, komplettes Ansprechen in der akuten, verzögerten und gesamten Phase, Erhebung der Übelkeit

## 3.2. Durchführung

### 3.2.1. Chemotherapieprotokolle

Folgende Chemotherapieprotokolle waren Bestandteil der Studie (Tabelle 9 und 10) und wurden entsprechend ihrer Emetogenität getrennt voneinander im Ergebnisteil ausgewertet. An 2 Tagen der Mehrtages-Chemotherapie musste jeweils mindestens ein moderat emetogenes Potential erreicht werden. Im Falle einer weiteren Chemotherapiegabe mit einer gering oder minimal emetogenen Substanz wurde diese nicht weiter in die Gesamtdauer der Chemotherapie einbezogen (z.B. Bleomycin Gabe an Tag 8 und 15 beim PEB-Schema).

**Tabelle 9:** Hochemetogene Mehrtages-Chemotherapie

Protokoll	Dauer (Tage)	Substanzen	Dosis	Applikation
PEB	5	Cisplatin Etoposid Bleomycin	20 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 30 mg/m <sup>2</sup>	d1-5 d1-5 d1,8,15
SD-PEI	5	Cisplatin Etoposid Ifosfamid	20 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/m <sup>2</sup> 1200 mg/m <sup>2</sup>	d1-5 d1-5 d1-5
MAID	3d	Mesna Adriamycin Ifosfamid Dacarbacin	2500 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup> 2500 mg/m <sup>2</sup> 300 mg/m <sup>2</sup>	d1-3 d1-3 d1-3 d1-3
I3VA	3	Ifosfamid Vincristin Actinomycin D	3000 mg/m <sup>2</sup> 1,5 mg/m <sup>2</sup> 1,5 mg/m <sup>2</sup>	d1-3 d1 d1
TIP	5	Paclitaxel Ifosfamid Cisplatin	175 mg/m <sup>2</sup> 1200 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup>	d0 d1-5 d1-5
DoxoDaca	3	Doxorubicin Dacarbacin	20 mg/m <sup>2</sup> 300 mg/m <sup>2</sup>	d1-3 d1-3

**Tabelle 10:** Moderat emetogene Mehrtages-Chemotherapie

Protokoll	Dauer (Tage)	Substanzen	Dosis	Applikation
SD-ICE	3	Ifosfamid Carboplatin Etoposid	1500 mg/m <sup>2</sup> 150 mg/m <sup>2</sup> 150 mg/m <sup>2</sup>	d1-3 d1-3 d1-3
IEV	3	Ifosfamid Etoposid Epirubicin	2500 mg/m <sup>2</sup> 150 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	d1-3 d1-3 d1
VIDE	3	Vincristin Ifosfamid Doxorubicin Etoposid	1,5 mg/m <sup>2</sup> 3000 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup> 150 mg/m <sup>2</sup>	d1 d1-3 d1-3 d1-3
BEACOPP	3	Bleomycin Etoposid Adriamycin Cyclophosphamid Vincristin Procarbacin (oral) Prednisolon (oral)	10 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup> 650 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 40 mg/m <sup>2</sup>	d8* d1-3 d1 d1 d8* d1-7 d1-14
I3V	3	Ifosfamid Vincristin	3000 mg/m <sup>2</sup> 1,5 mg/m <sup>2</sup>	d1-3 d1
MegaCHOEP	3	Cyclophosphamid Adriamycin Vincristin Etoposid Prednison	750 mg/m <sup>2</sup> 35 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/m <sup>2</sup> 100mg	d1-2 d1-2 d1 d1-3 d1-5

\* niedrig emetogen (keine Antiemetikagabe notwendig)

### 3.2.2. Dokumentation/ Unerwünschte Ereignisse

Neben dem primären Endpunkt: „Kein Erbrechen, keine antiemetische Bedarfsmedikation“ war als sekundärer Endpunkt die Aufschlüsselung dieses Endpunktes in die akute und verzögerte Beobachtungsphase vorgesehen. Daher wurde jeder Tag der akuten und verzögerten Phase gesondert auf einem Dokumentationsbogen dokumentiert bezüglich des Auftretens von Erbrechen (ja/nein und Häufigkeit des Erbrechens an den einzelnen Tagen) und einer eventuellen antiemetischen Bedarfsmedikation. Zusätzlich wurde das Auftreten von Übelkeit geprüft und für jeden Beobachtungstag einzeln dokumentiert. Die Klassifikation erfolgte dichotomisiert in „ja“ oder „nein“.

Im Hinblick auf mögliche Medikamenteninteraktionen (Cytochrome P450, insbesondere CYP3A4) und Co-Emetogenität wurde explizit die Einnahme folgender Medikamente, die über CYP3A4 metabolisiert werden, zusätzlich dokumentiert.

- Protonenpumpenhemmer: Pantoprazol, Esomeprazol, Omeprazol
- Opiate: Tramadol, Fentanyl, weitere Opiate

- Antibiotika: Clarithromycin, Imipenem und Cilastatin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Erythromycin
- Antimykotika: Caspofungin, Voriconazol, Itraconazol, Fluconazol
- Antihypertensiva: Amlodipin, Bisoprolol, Verapamil
- Antiarrhythmika: Amiodaron
- Antiepileptika: Carbamazepin, Phenytoin
- Andere: Allopurinol, Theophyllin, CSE-Hemmer

### **Unerwünschte Ereignisse**

Alle unerwünschten Ereignisse wurden dokumentiert und anhand der international üblichen CTCAE-Version 3 (Common Toxicity Criteria, Adverse Events) klassifiziert.

### **3.3. Statistische Analyse**

Die Auswertung der Patienten (Wirksamkeit und Verträglichkeit) erfolgte anhand einer „Per Protocol Analyse“. Demzufolge wurden alle Patienten eingeschlossen, die die vorgegebene Studienmedikation nach den Vorgaben erhalten hatten.

Die primäre Hypothese lautete, dass mit der Gabe einer Dreifachkombination - bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason - bei der Mehrtages-Chemotherapie bessere Ansprechraten erzielt werden als mit historischen Kontrollen - bestehend aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit bestand im kompletten Ansprechen (KA) in der gesamten Beobachtungsphase (Tag 1 der Chemotherapie bis 5 Tage nach Ende der Chemotherapie). Sekundäre Endpunkte waren das komplette Ansprechen in der akuten (Tage der Chemotherapie) und verzögerten Phase (Tag 1 bis 5 nach Ende der Chemotherapie) sowie das Auftreten von Übelkeit.

Komplettes Ansprechen war wie folgt definiert: kein Erbrechen und keine antiemetische Bedarfsmedikation. Die Dokumentation der Übelkeit wurde klassifiziert in „ja“ oder „nein“.

Um die Wahrscheinlichkeit von Erbrechen über mehrere Tage zu ermitteln, wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, um die Zeit bis zum ersten Erbrechen anzugeben, getrennt für hoch emetogene, cisplatinhaltige 5-Tages-Chemotherapie und die moderat emetogenen 3-Tages-Chemotherapien.

Für die Festlegung, welche vorbestehenden Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter, coemetogene Begleitmedikation, vorbestehende Übelkeit, vorbestehende Ängstlichkeit, vorbestehender Appetitverlust, moderater Alkoholkonsum und Hirnmetastasen) mit dem Gesamtansprechen korrelieren, wurden die Patienten geteilt in „Komplette Ansprecher“ (gesamter

Beobachtungszeitraum) und „Nicht komplette Ansprecher“. Ziel dieser univariablen Analyse war es, potentielle weitere Risikofaktoren für das Auftreten von chemotherapie-induziertem Erbrechen zu evaluieren, im Sinne einer weiteren Hypothesengenerierung. Statistisch signifikante Ergebnisse waren definiert als  $p \leq 0.05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten/Chemotherapie

#### 4.1.1. Zusammensetzung der Studiengruppe

Die „Per Protocoll Studiengruppe“ rekrutierte sich aus 78 Patienten. Die Patientencharakteristika und die unterschiedlichen Tumorentitäten sind in der Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11:** Patientencharakteristika (Angaben in %)

	<b>Hoch emetogene Chemotherapie n=38</b>	<b>Moderat emetogene Chemotherapie n=40</b>	<b>Gesamt n=78</b>
Männer (%) / Frauen (%)	87 / 13	75 / 25	81 / 19
Altersdurchschnitt (von-bis)	43 (22–71)	38 (18–67)	40 (18–71)
Tumorentität (%)			
Sarkom	42	33	37
Hodenkarzinom	55	27	41
Myelom	–	15	7
M. Hodgkin	–	10	5
Non-Hodgkin-Lymphom	–	5	3
Cancer of unknown primary	3	5	4
Thymuskarzinom	–	5	3
Chemotherapienaiv (%)	66	13	39
Aprepitant in vorangegangener Chemotherapie (%)	5	3	4

Allen Patienten wurde eine Mehrtageschemotherapie mit moderat (MEC) oder hoch emetogenem Potential (HEC) appliziert. Von den 87 in Frage kommenden Patienten erfüllten insgesamt 9 potentielle Studienpatienten nicht die Ein- oder Ausschlusskriterien. Von den verbliebenen 78 Patienten erhielten 48,7 % eine hoch emetogene und 51,3% eine moderat emetogene Therapie. Moderat emetogene Therapien wurden ausschließlich über 3 Tage, hoch emetogene Therapien über 3 oder 5 Tage appliziert. Die mittlere Chemotherapie-Dauer betrug 3,5 Tage (Range 3-5 Tage). Die prozentuale Verteilung der verabreichten Chemotherapieprotokolle ist in Tabelle 12 dargestellt.



**Tabelle 12:** Chemotherapieregime

	<b>Hoch emetogene Chemotherapie n=38</b>	<b>Moderat emetogene Chemotherapie n=40</b>	<b>Gesamt n=78</b>
<b>Chemotherapie (%)*</b>			
SD ICE (3 Tage)	0	60	31
PEB (5 Tage)	40	0	18
I3VA (3 Tage)	26	0	13
SD PEI (5 Tage)	16	0	8
IEV (3 Tage)	0	15	8
Andere Ifosfamid-haltige Regime	0	10	5
Andere Regime	18	15	17
<b>Mit Ifosfamid behandelte Patienten (%)</b>	58	85	72
<b>Chemotherapiedauer (%)</b>			
3 Tage	45	100	73
5 Tage	55	-	27
<b>Durchschnitt (in Tagen)</b>	4.1	3.0	3.5

\*Abkürzungserklärung der Chemotherapien siehe Methodikteil

#### 4.1.2. Risikoprofil der Patienten

Von jedem Patienten wurden potentielle Risikofaktoren vor Start der Chemotherapie erfasst, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach der Zytostatikaapplikation beeinflussen könnten. In der folgenden Tabelle 13 sind diese potentiellen Risikofaktoren dargestellt.

**Tabelle 13:** Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie

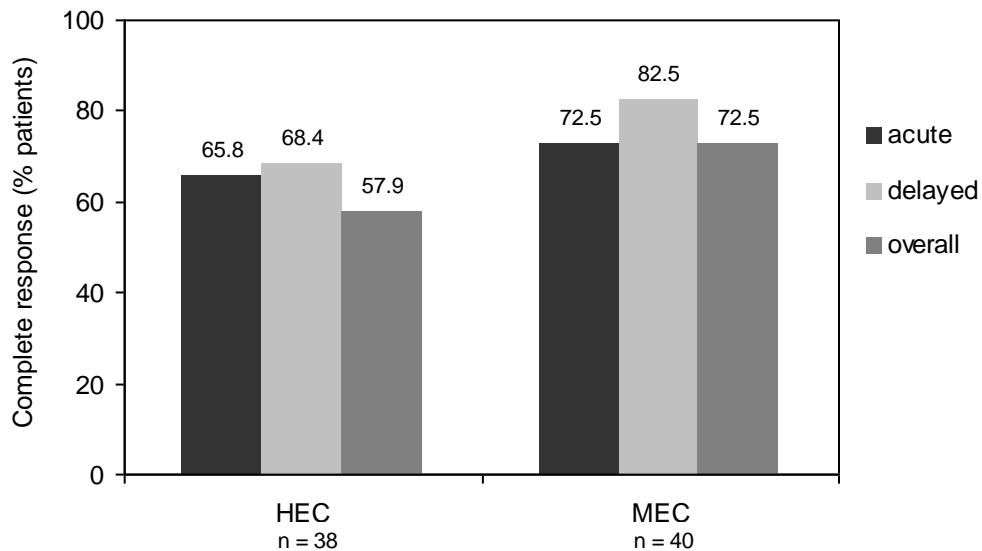
	<b>Hoch emetogene Chemotherapie n=38</b>	<b>Moderat emetogene Chemotherapie n=40</b>	<b>Gesamt n=78</b>
<b>Alter&lt;35 Jahre (%)</b>	39	55	47
<b>Weiblich (%)</b>	13	25	19
<b>Moderater Alkoholabusus (%)</b>	16	8	11
<b>Vorausgegangene GI-OP (%)</b>	0	0	0
<b>Vorbestehende Übelkeit (%)</b>	10	0	5
<b>Vorbestehende Appetitlosigkeit (%)</b>	13	25	19
<b>Ängstliche Persönlichkeit (%)</b>	24	25	24
<b>Hirnmetastasen (%)</b>	10	12	11

#### 4.2. Wirksamkeitsergebnisse

##### 4.2.1. Komplettes Ansprechen (KA)

###### **Komplettes Ansprechen akute/ verzögerte und gesamte Phase**

Die Patienten erhielten die Studienmedikation für durchschnittlich 5,5 maximal 7 Tage. Das komplette Ansprechen (KA, kein Erbrechen, keine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation) betrug in der akuten/verzögerten und gesamten Beobachtungsphase 65,8% / 68,4% und 57,9% für die hoch emetogene Chemotherapie (HEC) und 72,5% / 82,5% und 72,5% für die moderat emetogene Chemotherapie (MEC) (Abbildung 6).

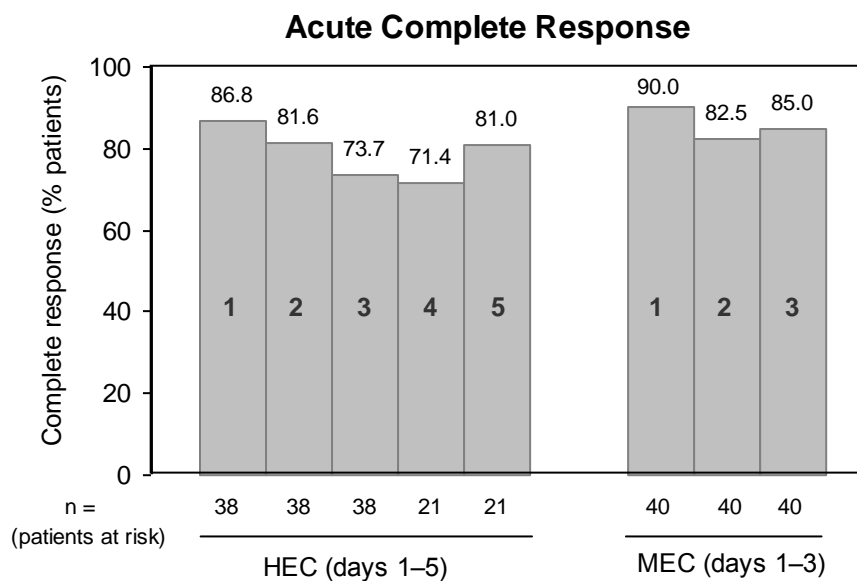


**Abbildung 6:** Komplettes Ansprechen in %, entnommen aus: (Jordan, Kinitz et al. 2009), HEC / MEC: Hoch-/moderat emetogene Chemotherapie

Die Ansprechraten waren im Allgemeinen in der verzögerten Phase besser als in der akuten Phase.

### Komplettes Ansprechen einzelne Tage

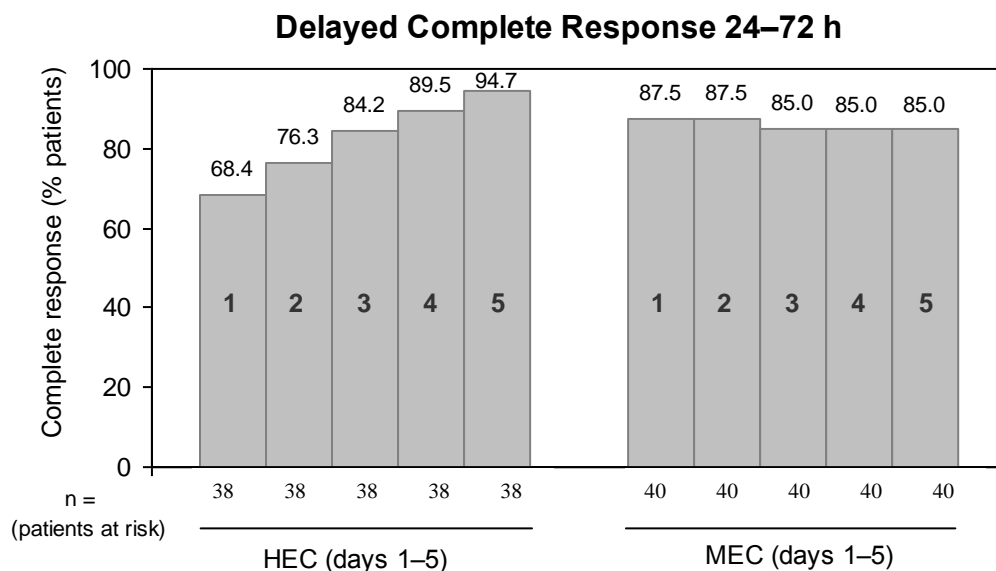
Bei der Betrachtung der einzelnen Tage in der akuten Phase der hoch emetogenen Chemotherapie war ein Rückgang des KA von Tag 1 bis Tag 4 zu verzeichnen bis zu einem Minimum von 71,4% am Tag 4 (Abbildung 7). Unter der moderat emetogenen Chemotherapie war die niedrigste KA-Rate am Tag 2 mit 82,5% zu sehen.



**Abbildung 7:** Komplettes Ansprechen in der akuten Phase, einzelne Tage, entnommen aus: (Jordan, Kinitz et al. 2009)

In der verzögerten Phase ergab sich am Tag 1 ein komplettes Ansprechen von 68,4% (HEC). Damit resultiert für diesen Tag die geringste Kontrollrate aller Beobachtungstage. An den folgenden Tagen ergab sich eine tägliche Verbesserung, wie die Abbildung 8 darstellt.

Bei Patienten mit MEC zeigte sich in dieser Phase das Ansprechen nahezu gleich über alle Tage verteilt (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase, einzelne Tage, entnommen aus: (Jordan, Kinitz et al. 2009)

Das Nichtansprechen in der akuten Phase korrelierte signifikant zum Nichtansprechen in der verzögerten Phase ( $p=0.001$ ; so genannter „Carry over effect“).

#### 4.2.2. Übelkeit

Bei der Betrachtung des Auftretens von Übelkeit in der akuten / verzögerten und gesamten Beobachtungsphase ergaben sich für die hoch emetogene Chemotherapie (HEC) 21,1% / 21,1% und 23,7% sowie für die moderat emetogene Chemotherapie (MEC) 27,5% / 12,5% und 27,5%. Damit fand sich eine höhere Rate von Übelkeit in der akuten und gesamten Beobachtungsphase bei der moderat emetogenen Chemotherapie im Vergleich zur hoch emetogenen Chemotherapie.

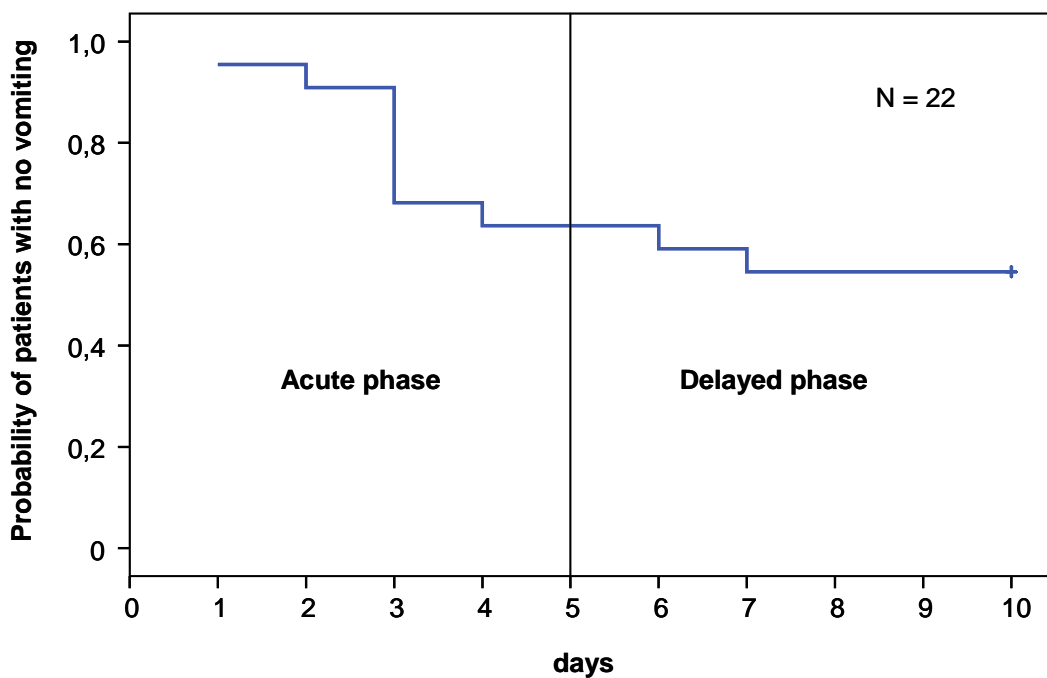
#### 4.2.3. Risikofaktorenanalyse

Vorbestehende Übelkeit reduzierte signifikant die Wahrscheinlichkeit eines kompletten Ansprechens in der gesamten Beobachtungsphase ( $p<0.05$ ). Vorbestehende Ängstlichkeit erhöhte signifikant das Risiko eines „Nicht kompletten Ansprechens“ nach der Chemotherapie ( $p=0.001$ ) in der univariaten Analyse. Patienten mit vorbestehenden Hirnmetastasen erreichten signifikant weniger ein KA in der akuten Phase ( $p=0.04$ ). In der univariaten Analyse fand sich keine

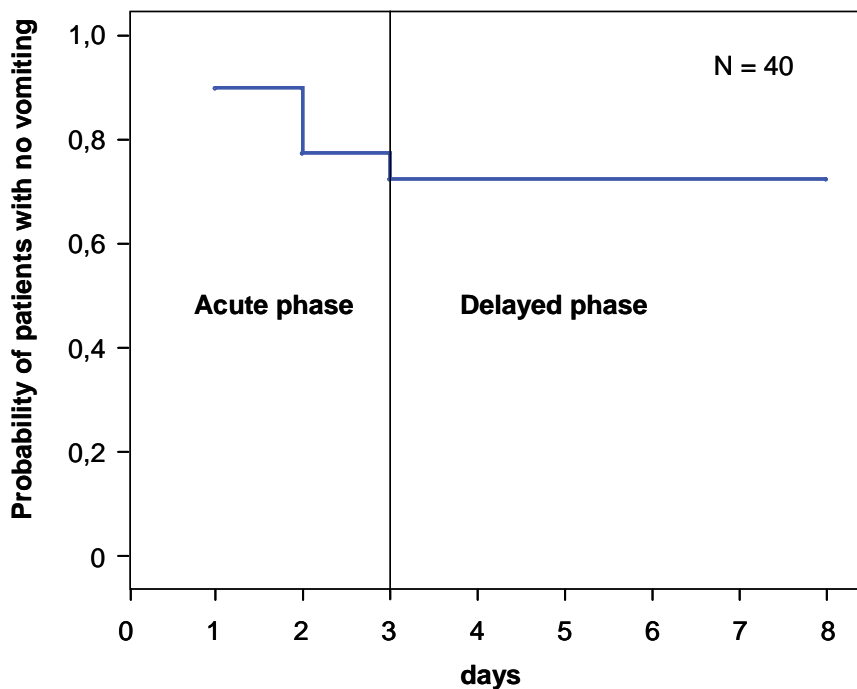
Korrelation für die bekannten Risikofaktoren: Chemotherapienaivität, Alter, mäßiger Alkoholgebrauch, vorbestehender Appetitverlust und Opiatmedikation.

#### 4.2.4. Zeitpunkt bis zum ersten Erbrechen

Das Kaplan-Meier-Diagramm in Abbildung 9 und 10 zeigt die wahrscheinliche Zeit bis zum ersten Erbrechen. Die Betrachtung erfolgte getrennt nach 5 tägiger cisplatinhaltiger Chemotherapie (PEB Schema; 21 Patienten, HEC, Abbildung 9a) und 3 tägiger moderat emetogener Chemotherapie (40 Patienten, Abbildung 9b). Für erstere lag die Wahrscheinlichkeit, nicht zu erbrechen, für die gesamte Beobachtungszeit (10 Tage) bei 54,5%. Während der 3-Tages-Chemotherapie (MEC) lag die Wahrscheinlichkeit bei 72,5%.



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen. Evaluierte Population: 21 Patienten mit HEC (nur cisplatinhaltig, 5-Tages Chemotherapie), entnommen aus: (Jordan, Kinitz et al. 2009)



**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen. Evaluierte Population: Patienten mit MEC (3-Tages-Chemotherapie); entnommen aus: (Jordan, Kinitz et al. 2009)

### 4.3. Tolerabilitäts - und Sicherheitsanalyse

Keiner der Patienten musste die Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ), unabhängig vom Grund der Entstehung, waren: Neutropenie, Thrombozytopenie (beides CTC-Grad 3/4) und Appetitlosigkeit. Appetitlosigkeit trat in 26,9% der Fälle auf, war aber anamnestisch bereits in 18% der Fälle vorbestehend. Eine Anämie CTC-Grad 3/4 war bei keinem Patienten zu verzeichnen. Schluckauf trat in 7,7% der Fälle auf. Diarrhoe und Obstipation Grad 3/4 sah man zu 4,8% bzw. 1,1%. Kopfschmerzen Grad 3/4 traten nicht auf. Eine Grad 3 Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypokalzämie war bei 2,3%, 1,1% bzw. 2,3% der Patienten zu sehen, während eine Hyperglykämie Grad 3/4 nicht auftrat. Drei (5,4%) der 56 Patienten, die mit Ifosfamid behandelt worden waren, entwickelten eine Ifosfamidpsychose.

## 5. Diskussion

Gemäß der internationalen Leitlinien (MASCC, ASCO) sollten bei der Mehrtages-Chemotherapie mit mittel- und hoch emetogenem Potential (akute Phase; an den Tagen der Chemotherapie) ein 5-HT<sub>3</sub>-RA und ein Steroid appliziert werden (Kris, Hesketh et al. 2006; Roila, Hesketh et al. 2006). Die Prophylaxe an den Tagen 2-3 nach Ende der Chemotherapie (verzögerte Phase) besteht in der ausschließlichen Gabe eines Steroides (Roila, Hesketh et al. 2006). Aufgrund der unzureichenden Studienlage, insbesondere in Bezug auf Sicherheitsaspekte bei prolongierter Gabe eines NK-1-RA, wird in den derzeit noch aktuellen MASCC-Leitlinien von 2006 kein NK-1-RA bei Mehrtages-Chemotherapien im Gegensatz zur Eintages-Chemotherapie standardmäßig empfohlen (Einhorn, Rapoport et al. 2005; Roila, Hesketh et al. 2006).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu evaluieren, ob die zusätzliche Gabe von Aprepitant (Tag 1: 125 mg, dann jeweils 80 mg) an den Tagen der Chemotherapie sowie an beiden Tagen nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit dem 5-HT<sub>3</sub>-RA Granisetron und mit Dexamethason die Ansprechraten bei mehrtägiger Chemotherapie verbessert (Jordan, Kinitz et al. 2009). Die wesentlichen Inhalte dieser Arbeit sind im European Journal of Cancer Anfang 2009 veröffentlicht worden (Jordan, Kinitz et al. 2009).

Die antiemetische Therapie bei Mehrtageschemotherapien stellt eine große Herausforderung dar, da durch die Überschneidung der akuten und verzögerten Phase keine klare Trennung beider Phasen möglich ist. Alle großen internationalen, multizentrischen Antiemetikastudien beziehen sich ausnahmslos auf die Eintages-Chemotherapien, nicht aber auf die Mehrtages-Chemotherapien. Nach wie vor wurden bisher nur wenige Studien zur Mehrtages-Chemotherapie veröffentlicht, wie beispielhaft in Tabelle 13 dargestellt (Fox, Einhorn et al. 1993; Handberg, Wessel et al. 1998; Forni, Ferrari et al. 2000; Herrstedt, Sigsgaard et al. 2007; Einhorn, Brames et al. 2007; Jordan, Kinitz et al. 2009).

Dieses sind meist kleine monozentrische und häufig einarmige Studien. Die Vergleichbarkeit der Studien ist aus verschiedenen Gründen, wie nachfolgend erläutert, schwierig. In den meisten Mehrtages-Chemotherapie-Studien sind unterschiedliche Endpunkte definiert (z.B. CR (Complete Response) = kein Erbrechen in der gesamten Phase (Fox, Einhorn et al. 1993; Herrstedt, Sigsgaard et al. 2007); CR = kein Erbrechen, höchstens leichte Übelkeit, keine antiemetische Bedarfsmedikation in der akuten Phase (Handberg, Wessel et al. 1998), CR = kein Erbrechen, kein Würgen in der akuten Phase (Forni, Ferrari et al. 2000), CR = kein Erbrechen, keine antiemetische Bedarfsmedikation in der gesamten Phase (Einhorn, Brames et al. 2007; Jordan, Kinitz et al. 2009). Zudem unterscheidet sich das Patientenkollektiv hinsichtlich der verwendeten Chemotherapien (Emetogenität, Dauer) und Tumorentitäten wesentlich voneinander. Ein weiteres, sehr bedeutsames

Kriterium, was die Vergleichbarkeit zudem erheblich einschränkt, sind die unterschiedlich eingesetzten Antiemetikaregime.

In der vorliegenden Arbeit wurden 78 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen analysiert, die an 3 oder 5 konsekutiven Tagen (durchschnittlich 4,1 Tage) mit hoch emetogenen Zytostatika behandelt wurden (HEC, n=38) oder an 3 konsekutiven Tagen eine moderat emetogene Chemotherapie erhielten (MEC, n=40). Primärer Endpunkt war das vollständige Ansprechen während des gesamten Beobachtungszeitraumes (akute und verzögerte Phase) im Sinne einer ausbleibenden Emesis und fehlender Notwendigkeit einer antiemetischen Bedarfsmedikation. Dieser Endpunkt deckt sich mit dem aktuell international üblichen Endpunkt. Den primären Endpunkt erreichten in der Gruppe der hoch emetogenen Chemotherapie 57,9% der Patienten, wobei in der akuten bzw. verzögerten Phase 65,8% bzw. 68,4% der Patienten vollständig ansprachen. Bei der moderat emetogenen Chemotherapie betragen die Ansprechraten 72,5% (gesamte Beobachtungsdauer), 72,5% (akute Phase) bzw. 82,5% (verzögerte Phase).

Weitere vollpublizierte Daten zum zusätzlichen Einsatz von Aprepitant bei der Mehrtages-Chemotherapie liegen derzeit noch nicht vor. Aus diesem Grund muss im Folgenden der Vergleich mit anderen Antiemetikaregimen (5-HT<sub>3</sub>-RA ± Steroid) erfolgen.

### **5.1 Hoch emetogene Chemotherapie**

Unter dem Einsatz eines 5-HT<sub>3</sub>-RA konnten bei der Monotherapie mit Cisplatin über 5 Tage (hoch emetogen) Ansprechraten zwischen 30-45% in der akuten Phase erreicht werden (Weissbach 1991; Fox, Einhorn et al. 1993). Die Ansprechraten (CR = kein Erbrechen) bei Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-RA mit Dexamethason in der akuten Phase liegen im Mittel in einem Bereich von 55-58% (Weissbach 1991; Fox, Einhorn et al. 1993; Barbounis, Koumakis et al. 1999) und erscheinen damit nicht befriedigend.

In der vorliegenden Studie, die mit einer 3fach-Kombination, bestehend aus einem 5-HT<sub>3</sub>-RA, Dexamethason und einem NK-1-RA, durchgeführt wurde, ergab sich eine deutliche Verbesserung der Ansprechraten. Da in der vorliegenden Arbeit allerdings keine Randomisation (Triple-vs. Zweifach-Antiemetikaregime) vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse natürlich nur eingeschränkt beurteilbar. An dieser Stelle ist auch nochmals zu erwähnen, dass die Ansprechraten der vorliegenden Arbeit nicht direkt mit den zitierten Arbeiten zu vergleichen sind (CR dieser Studie = kein Erbrechen, keine antiemetische Bedarfsmedikation).



**Tabelle 13:** Beispielhafte Studien zur Antiemese bei Mehrtageschemotherapie

Pat.-zahl	Studien-medikation	Chemotherapie	Emetogenität	Betrachtete Phasen	Ergebnisse	Signifikanz	Referenz
82	TROP+METOP vs. TROP+PLAC.	Cisplatin-basiert 5 Tage	HEC	akut/ <u>verzögert</u> / <b>gesamt</b>	CR <sup>1</sup> 42,9%/86,2%/ <b>40,5%</b> vs. 22,5%/64,3%/17,3%	p=0,029	(Herrstedt, Sigsgaard et al. 2007)
90	GRAN vs. GRAN+PRED	Cisplatin-basiert max.3 Tage	HEC	akut	CR <sup>2</sup> 16 vs. 27%	p=0,251	(Handberg, Wessel et al. 1998)
90	GRAN+DEX vs. TROP+DEX vs. OND+DEX	1.Cisplatin/ Adriamycin 2.Ifosamid-basiert 3Tage	1.HEC  2.MEC	akut	CR <sup>3</sup> HEC+MEC 62,9% vs. 57,1% vs.58,3%	nicht signifikant	(Forni, Ferrari et al. 2000)
44	OND vs. OND+DEX+ ODC	Cisplatin-basiert 4-5 Tage	HEC	<b>gesamt</b>	CR <sup>1</sup> <b>32 vs. 55%</b>	p=0,22	(Fox, Einhorn et al. 1993)
41	PAL+DEX	Cisplatin-basiert	HEC	akut/ <u>verzögert</u>	CR <sup>4</sup> 34,1%/61,0%	-	(Einhorn, Brames et al. 2007)
78	OND+DEX+ APR	Cisplatin-, bzw. Ifosamid-basiert 5 bzw. 3 Tage	HEC  MEC	akut/ <u>verzögert</u> / <b>gesamt</b>	CR <sup>4</sup> HEC: 65,8%/68,4%/ <b>57,9%</b> MEC: 72,5%/82,5%/ <b>72,5%</b>	-	(Jordan, Kinitz et al. 2009)

CR = "Complete Response", <sup>1</sup>CR = kein Erbrechen, <sup>2</sup>CR = "kein Erbrechen, maximal leichte Übelkeit, keine antiemetische Bedarfsmedikation, <sup>3</sup>CR = keine Übelkeit, kein Würgen, <sup>4</sup>CR = kein Erbrechen, keine antiemetische Bedarfsmedikation

TROP=Tropisetron, METOP=Metopimazine, PLAC=Placebo, GRAN=Granisetron, PRED=Prednisolon, OND=Ondansetron, DEX=Dexamethason, ODC=Chlorpromazin, MCP=Metoclopramid, PAL=Palonosetron, HEC=Hoch emetogene Chemotherapie, MEC=Moderat emetogene Chemotherapie

Die Wirksamkeit von Ondansetron vs. einer 3fach-Kombination aus Ondansetron, Dexamethason und Chlorpromazin während einer 5-Tages-Chemotherapie (hoch emetogen) wurde von Fox et al. untersucht (Fox, Einhorn et al. 1993). Komplettes Ansprechen während der Studienphase d1-5 (akute Phase) war definiert als „kein Auftreten von Erbrechen“ (Tabelle 13). Im Ergebnis zeigte sich eine Ansprechrate von 32% unter Ondansetron allein und 55% unter der 3fach-Kombination. Das komplette Ansprechen in der vorliegenden Arbeit mit 65,8% (akute Phase, HEC) war damit überlegen. Es ist anzunehmen, dass diese Verbesserung in der vorliegenden Arbeit zu einem Teil der Gabe von Aprepitant zuzuschreiben ist. Andererseits spielt sicherlich auch die Gabe von Dexamethason eine nicht unwesentliche Rolle, welches in der vorliegenden Arbeit durchgehend täglich bis zum zweiten Tag nach Chemotherapie appliziert wurde, während Fox et al. Dexamethason nur an den ersten beiden Tagen der Chemotherapie verabreicht hat. Einschränkend zu erwähnen ist allerdings, dass nicht alle Patienten in der vorliegenden Arbeit Cisplatin als hoch emetogene Substanz erhielten. Ein Teil der Patienten erhielt z.B. stattdessen Dacarbacin, welches allerdings definitionsgemäß auch eine hoch emetogene Potenz besitzt. Bezugnehmend auf die Untergruppe von 21 Patienten, die Cisplatin erhielten, zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 9a) der vorliegenden Arbeit eine Wahrscheinlichkeit, nicht zu erbrechen, von mindestens 60% an den Tagen 1-5 nach Chemotherapie.

In der aktuellsten Studie von Einhorn et al. (Einhorn, Brames et al. 2007) wurde der Einfluss von Palonosetron und Dexamethason bei 41 Patienten, die eine 5-Tages-Chemotherapie mit Cisplatin erhielten, untersucht (Tabelle 13). Das komplette Ansprechen in der akuten/verzögerten Phase lag bei 34,1% bzw. 61,0%. Palonosetron 0,25 mg i.v. wurde an den Tagen 1, 3 und 5 appliziert, Dexamethason 20 mg i.v. an den Tagen 1 und 2, 8 mg p.o. an den Tagen 6 und 7 sowie 4 mg p.o. am Tag 8. Es ist anzunehmen, dass die höhere Ansprechrate in der vorliegenden Studie hauptsächlich dem Zusatz von Aprepitant zu verdanken ist. Allerdings ist auch hier erneut der konsequent durchgängige Einsatz von Dexamethason in unserer Studie als wichtige Einflussgröße zu betrachten. Die Patienten der Studie von Einhorn zeigten die schlechtesten Ansprechraten an den Tagen 4 (41,5%) und 5 (56,1%) im Vergleich zu 71,4% (d4) und 81% (d5) in der vorliegenden Studie. Für eine genaue Interpretation dieser Ergebnisse darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Tage 3-5 die kritischsten Tage aufgrund der Überlappung der akuten und verzögerten Phase sind, welche möglicherweise eine Potenzierung von Übelkeit und Erbrechen zur Folge hat. Welchen genauen Einfluss Palonosetron in der Studie von Einhorn spielt, bleibt spekulativ.

Herrstedt et al. (Herrstedt, Sigsgaard et al. 2007) veröffentlichten kürzlich Daten einer Vergleichsstudie von Tropisetron und Metopimazine versus Tropisetron mono unter einer 5-Tages-Chemotherapie mit Cisplatin (Tabelle 13). Komplettes Ansprechen (kein Auftreten von Erbrechen) an den Tagen 1-5 (akute Phase) wurde bei 42,9% der Patienten erreicht, die Tropisetron und Metopimazine erhalten hatten und bei 22,5% der Patienten, die mit Tropisetron und Placebo

behandelt worden waren. Da Dexamethason als wesentlicher Bestandteil der antiemetischen Therapie nicht verabreicht wurde, sind die Ergebnisse dieser Studie nicht sinnvoll vergleichbar.

## **5.2 Moderat emetogene Chemotherapie**

Der Studienaufbau für Mehrtageschemotherapien basiert für die meisten Studien auf einer hoch emetogenen Therapie mit Cisplatin. Informationen über Chemotherapien mit moderat emetogenem Risiko, z.B. mit Ifosfamid, sind nur ganz vereinzelt verfügbar. Die Patienten der Studie von Forni et al. (Forni, Ferrari et al. 2000) erhielten im zweiten Zyklus der Studie eine Therapie mit Ifosfamid  $15 \text{ g/m}^2$  kontinuierlich über 120h unter Begleitmedikation eines der drei 5-HT<sub>3</sub>-RA Granisetron ( $2 \text{ mg/m}^2$ ), Ondansetron ( $5,3 \text{ mg/m}^2$ ) bzw. Tropisetron ( $3,3 \text{ mg/m}^2$ ) plus Dexamethason ( $8 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen der Chemotherapie (Tabelle 13). Da sich im Vergleich der 5-HT<sub>3</sub>-RA untereinander kein signifikanter Unterschied im Ansprechen gezeigt hatte, betrachtete man die gesamte Gruppe: Komplettes Ansprechen, definiert als kein Erbrechen oder Würgen wurde zu 95% für Tag 1 erreicht, verschlechterte sich aber bis auf 43% am letzten Tag der Ifosfamidtherapie. Im Vergleich dazu waren die Ansprechraten der einzelnen Tage in der vorliegenden Studie bei moderat emetogener Chemotherapie in der akuten Phase bei 90,0% (d1), 82,5% (d2) und 85,0 % (d3). Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung von 5-HT<sub>3</sub>-RA und Dexamethason in den ersten Tagen der Chemotherapie, macht aber auch die Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapiestrategien in den darauffolgenden Tagen deutlich. Wiederum ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt, da in der Studie von Forni et al. die Ifosfamidgabe kontinuierlich über 3 Tage erfolgte, während die Gabe der Chemotherapie in der vorliegenden Studie zum einen nicht kontinuierlich erfolgte, zum anderen auch andere moderat emetogene Substanzen außer Ifosfamid eingesetzt wurden.

Die verzögerte Phase wurde von Forni et al. nicht untersucht, so dass hierzu kein Vergleich möglich ist.

Die Studiengruppe um Noble et al. (Noble, Bremer et al. 1994) verglich das Ansprechen von Granisetron ( $3 \text{ mg/d}$ ) oder Ondansetron ( $24 \text{ mg/d}$ ). Ein Teil der Patienten (49) erhielt Ifosfamid ( $>1,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ ) über 5 Tage. Komplettes Ansprechen für die akute Phase (kein Erbrechen, höchstens leichte Übelkeit) zeigte sich bei 61,2% für Granisetron und 51,0% für Ondansetron. Die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie ist auch hier wieder eingeschränkt, da Noble et al. einzig einen 5-HT<sub>3</sub>-RA zur Antiemese eingesetzt hatte. Verglichen mit der Ansprechraten in der vorliegenden Arbeit (akute Phase 72,5%) zeigt sich eine eindeutige Verbesserung der Ansprechraten, wobei dies aber nicht distinktiert auf eine der beiden zusätzlich eingesetzten Substanzen (Dexamethason, Aprepitant) zurückgeführt werden kann. Die verzögerte Phase war auch bei Noble et al. nicht Teil der Auswertung, so dass kein weiterer Vergleich möglich ist.

Der letzte „Perugia Consensus on Antiemetic Therapy“ (Einhorn, Rapoport et al. 2005) widmete sich ausführlich der antiemetischen Therapie bei Mehrtageschemotherapie. Aber auch hier ist anzumerken, dass in allen der in Betracht gezogenen Studien (Herman, Einhorn et al. 1979; Einhorn, Nagy et al. 1990; Sledge, Einhorn et al. 1992; Fox, Einhorn et al. 1993; Weissbach 1991; Noble, Bremer et al. 1994) eine Cisplatin-basierte und damit hochemetogene Chemotherapie verabreicht wurde, sich demnach auch der Consensus für diese spezielle Untergruppe auf die Cisplatin-basierte, also hochemetogene Mehrtages-Chemotherapie bezog.

### **5.3. Nebenwirkungsprofil**

Die Verträglichkeit der 3fach-Antiemese war für beide, die 3-Tages- wie auch die 5-Tages-Chemotherapie gut und vergleichbar mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien mit 1-Tages-Chemotherapie (Hesketh, Grunberg et al. 2003; Poli-Bigelli, Rodrigues-Pereira et al. 2003) wie auch einer nachfolgenden Phase III-Studie (Schmoll, Aapro et al. 2006). Unerwartete Nebenwirkungen oder kumulative Toxizitäten traten in der vorliegenden Studie nicht auf. Das Nebenwirkungsprofil, insbesondere im Bereich der laborchemischen Parameter, war erwartungsgemäß typisch für eine Patientenpopulation, welche mit den jeweilig aufgeführten Chemotherapieregimen behandelt wurden.

In der Literatur ist Appetitlosigkeit das am häufigsten beschriebene Symptom (17,8%). Gelegentlich kommt es zu Obstipation (10,3%), Diarrhoe (10,3%) und Singultus (4,6%) (Campos, Pereira et al. 2001; Van Belle, Lichinitser et al. 2002). Dies deckt sich auch mit anderen Studien (Poli-Bigelli, Rodrigues-Pereira et al. 2003; Hesketh, Grunberg et al. 2003; Schmoll, Aapro et al. 2006; Warr, Hesketh et al. 2005), wobei Singultus (13,8% bzw. 9,9%) mit einer größeren Häufigkeit aufgetreten war (Hesketh, Grunberg et al. 2003; Schmoll, Aapro et al. 2006).

In der vorliegenden Studie trat Appetitlosigkeit in 26,9% der Fälle auf, lag also deutlich über den zuvor zitierten Ergebnissen. Anamnestisch war diese allerdings in 18% der Fälle vor der Chemotherapie bestehend, so dass dies ein möglicher Erklärungsansatz für die erhöhte Inzidenz ist. Schluckauf trat in 7,7% der Fälle auf und liegt somit im zitierten Bereich. Diarrhoe und Obstipation Grad 3/4 sah man zu 4,8% bzw. 1,1% und sind ebenfalls mit den Eintages-Chemotherapien zu vergleichen.

72% der Patienten erhielten Ifosfamid (n=56). 5,4% dieser Patienten entwickelten Symptome einer Ifosfamidpsychose. Bezugnehmend auf Beschreibungen in der Literatur, rangiert das Auftreten einer Ifosfamidpsychose gewöhnlich von 10-30% (Hildebrand 2006). Es ergab sich kein Verdacht für eine erhöhte Inzidenz einer Ifosfamidpsychose unter der Gabe von Aprepitant, wie es von Durand et al. beschrieben worden war (Durand, Gourmel et al. 2007). Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die 3fach-Kombination bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason ein gutes Verträglichkeitsprofil aufwies.

#### **5.4 Individuelle Risikofaktoren**

Das Risiko, infolge einer Chemotherapie zu erbrechen, ist für jeden Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt. Es hängt in erster Linie vom emetogenen Potential der Chemotherapie sowie von individuellen Risikofaktoren ab (Herrstedt 2004).

*Neu evaluierter Patientenfaktor Ängstlichkeit:* Die Annahme, dass ängstliche Patienten vermehrt zu chemotherapie-induziertem Erbrechen neigen, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht (Jordan, Kinitz et al. 2009). Durch den behandelnden Arzt wurde über das Vorliegen einer eher ängstlichen Persönlichkeitsstruktur des Patienten im Vorfeld der Chemotherapie entschieden. Dieser Faktor wurde anschließend mit der Rate des kompletten Ansprechens (komplettes Ansprechen: kein Auftreten von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer „Rescue Medikation“ nach der Chemotherapie) korreliert. Erstmals konnte nachgewiesen werden, dass der Patientenfaktor „Ängstlichkeit“ zu einer erhöhten Inzidenz von chemotherapie-induziertem Erbrechen führt ( $p=0,001$ ). Als natürlich kritisch anzusehen ist, dass die Diagnose des Persönlichkeitsmerkmals „Ängstlichkeit“ durch die persönliche Einschätzung erfolgte und nicht anhand eines speziellen Fragebogens. Dennoch könnte damit teilweise der Effekt der Benzodiazepine erklärt werden (Hesketh 2008). Obwohl Benzodiazepine selbst keinen antiemetischen Effekt aufweisen, sind sie doch fester Bestandteil der antiemetischen Therapie. Die Wirkung wird durch den anxiolytischen Effekt und die damit einhergehende psychische Distanzierung vom Geschehen erklärt (Morrow GR 1998; Mandala, Cremonesi et al. 2005; Aapro, Molassiotis et al. 2005; Kris, Hesketh et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit konnte außerdem belegt werden, dass das Vorhandensein von Hirnmetastasen ein schlechteres Ansprechen in der Therapie der akuten, Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen zur Folge hat ( $p=0,04$ ). Dies ist ein wichtiger Beleg, stellt doch das Vorhandensein von Hirnmetastasen aufgrund der anzunehmenden emetischen Disposition fast ausnahmslos ein Ausschlusskriterium in Antiemetikastudien dar (Noble, Bremer et al. 1994).

Aufgrund der kleinen Patientenzahl sind die neu evaluierten Risikofaktoren natürlich nur als hypothesengenerierend zu verstehen.

## **6. Zusammenfassung**

Dies ist die erste Studie über die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 3fach-Antiemese, bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason bei Mehrtageschemotherapien. Im Vergleich zu historischen Daten ohne die Zugabe von Aprepitant kann Aprepitant eine zusätzliche Wirkung in der Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Mehrtageschemotherapien erzielen.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei prolongierter Gabe des NK-1-RA Aprepitant bei Mehrtageschemotherapie, die im European Journal of Cancer veröffentlicht wurden, ist zumindest die Erwähnung von Aprepitant in die neu zu erarbeitenden Leitlinien der „Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy“ bei der Mehrtageschemotherapie, die 2010 voll publiziert werden, zu erwarten.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aapro, M. S. and D. S. Alberts (1981). "High-dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting." Cancer Chemother Pharmacol **7**(1): 11-4.
- Aapro, M. S., A. Molassiotis, et al. (2005). "Anticipatory nausea and vomiting." Support Care Cancer **13**(2): 117-21.
- Andrews, P. L. and P. Bhandari (1993). "The 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action." Eur J Cancer **29A Suppl 1**: S11-6.
- Andrews, P. L., C. J. Davis, et al. (1990). "The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity." Can J Physiol Pharmacol **68**(2): 325-45.
- Barbounis, V., G. Koumakis, 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.
- Bergstrom, M., R. J. Hargreaves, et al. (2004). "Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant." Biol Psychiatry **55**(10): 1007-12.
- Blum, R. A., A. Majumdar, et al. (2003). "Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects." Clin Ther **25**(5): 1407-19.
- Borison, H. L. (1989). "Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata." Prog Neurobiol **32**(5): 351-90.
- Campos, D., J. R. Pereira, et al. (2001). "Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone." J Clin Oncol **19**(6): 1759-67.
- Coates, A., S. Abraham, et al. (1983). "On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy." Eur J Cancer Clin Oncol **19**(2): 203-8.
- Diemunsch, P. and L. Grelot (2000). "Potential of substance P antagonists as antiemetics." Drugs **60**(3): 533-46.
- Durand, J. P., B. Gourmel, et al. (2007). "Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy." Ann Oncol **18**(4): 808-9.
- Einhorn, L. H., M. J. Brames, et al. (2007). "Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer." Support Care Cancer **15**(11): 1293-300.
- Einhorn, L. H., C. Nagy, et al. (1990). "Ondansetron: a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy." J Clin Oncol **8**(4): 731-5.
- Einhorn, L. H., B. Rapoport, 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.
- Feyer, P., U. R. Kleeberg, et al. (2008). "Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction--a prospective survey using the PASQOC questionnaire." Support Care Cancer **16**(6): 567-75.
- Forni, C., S. Ferrari, et al. (2000). "Granisetron, tropisetron, and ondansetron in the prevention of acute emesis induced by a combination of cisplatin-Adriamycin and by high-dose ifosfamide delivered in multiple-day continuous infusions." Support Care Cancer **8**(2): 131-3.
- Fox, S. M., L. H. Einhorn, et al. (1993). "Ondansetron versus ondansetron, dexamethasone, and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy." J Clin Oncol **11**(12): 2391-5.
- Fukuda, H. and T. Koga (1992). "Non-respiratory neurons in the Botzinger complex exhibiting appropriate firing patterns to generate the emetic act in dogs." Neurosci Res **14**(3): 180-94.
- Geling, O. and H. G. Eichler (2005). "Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications." J Clin Oncol **23**(6): 1289-94.

- Gralla, R. J., L. M. Itri, et al. (1981). "Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting." *N Engl J Med* **305**(16): 905-9.
- Gralla, R. J., D. Osoba, et al. (1999). "Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology." *J Clin Oncol* **17**(9): 2971-94.
- Griffin, A. M., P. N. Butow, et al. (1996). "On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993." *Ann Oncol* **7**(2): 189-95.
- Grunberg, S. M. (2007). "Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis." *Ann Oncol* **18**(2): 233-40.
- Handberg, J., V. Wessel, et al. (1998). "Randomized, double-blind comparison of granisetron versus granisetron plus prednisolone as antiemetic prophylaxis during multiple-day cisplatin-based chemotherapy." *Support Care Cancer* **6**(1): 63-7.
- Herman, T. S., L. H. Einhorn, et al. (1979). "Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy." *N Engl J Med* **300**(23): 1295-7.
- Herrstedt, J. (2004). "Risk-benefit of antiemetics in prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Expert Opin Drug Saf* **3**(3): 231-48.
- Herrstedt, J., J. M. Koeller, et al. (2005). "Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy." *Support Care Cancer* **13**(2): 97-103.
- Herrstedt, J., T. C. Sigsgaard, et al. (2007). "Randomized, double-blind trial comparing the antiemetic effect of tropisetron plus metopimazine with tropisetron plus placebo in patients receiving multiple cycles of multiple-day cisplatin-based chemotherapy." *Support Care Cancer* **15**(4): 417-26.
- Hesketh, P., R. Navari, et al. (1996). "Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group." *J Clin Oncol* **14**(8): 2242-9.
- Hesketh, P. J. (1999). "Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice." *Oncologist* **4**(3): 191-6.
- Hesketh, P. J. (2008). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting." *N Engl J Med* **358**(23): 2482-94.
- Hesketh, P. J., S. M. Grunberg, 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.
- Hildebrand, J. (2006). "Neurological complications of cancer chemotherapy." *Curr Opin Oncol* **18**(4): 321-4.
- Hokfelt, T., B. Pernow, et al. (2001). "Substance P: a pioneer amongst neuropeptides." *J Intern Med* **249**(1): 27-40.
- Hornby, P. J. (2001). "Central neurocircuitry associated with emesis." *Am J Med* **111** Suppl 8A: 106S-112S.
- Huskey, S. E., B. J. Dean, et al. (2003). "Brain penetration of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in ferrets." *Drug Metab Dispos* **31**(6): 785-91.
- Ioannidis, J. P., P. J. Hesketh, 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.
- Italian Group for Antiemetic Research et al. (1998). "Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis." *J Clin Oncol* **16**(9): 2937-42.
- Italian Group for Antiemetic Research et al. (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.
- Jordan, K. (2006). "Neurokinin-1-receptor antagonists: a new approach in antiemetic therapy." *Onkologie* **29**(1-2): 39-43.
- Jordan, K., T. Behlendorf, et al. (2009). "Neue Substanzen in der antiemetischen Therapie." *Der Onkologe* **15**(2): 121-128.



- Jordan, K., C. Bokemeyer, 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., J. Casper, et al. (2005). "Richtlinien zur antiemetischen Therapie." In Kompendium der internistischen Onkologie, 4. Auflage, Springer (4. Auflage): 2132-2160.
- Jordan, K., I. Kinitz, 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.
- Jordan, K., H. J. Schmoll, et al. (2007). "Comparative activity of antiemetic drugs." Crit Rev Oncol Hematol **61**(2): 162-75.
- Kris, M. G., L. X. Cubeddu, et al. (1996). "Are more antiemetic trials with a placebo necessary? Report of patient data from randomized trials of placebo antiemetics with cisplatin." Cancer **78**(10): 2193-8.
- Kris, M. G., R. J. Gralla, et al. (1985). "Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin." J Clin Oncol **3**(10): 1379-84.
- Kris, M. G., P. J. Hesketh, et al. (2005). "Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy." Support Care Cancer **13**(2): 85-96.
- Kris, M. G., P. J. Hesketh, et al. (2006). "American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006." J Clin Oncol **24**(18): 2932-47.
- Kris, M. G., J. E. Radford, et al. (1997). "Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin." J Natl Cancer Inst **89**(11): 817-8.
- Latreille, J., D. Stewart, et al. (1995). "Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy." Support Care Cancer **3**(5): 307-12.
- Leslie, R. A. (1986). "Comparative aspects of the area postrema: fine-structural considerations help to determine its function." Cell Mol Neurobiol **6**(2): 95-120.
- Leslie, R. A., Y. Shah, et al. (1990). "The neuropharmacology of emesis: the role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting." Can J Physiol Pharmacol **68**(2): 279-88.
- Loos, W. J., R. de Wit, et al. (2006). "Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients." Cancer Chemother Pharmacol.
- Majumdar, A. K., J. B. McCrea, et al. (2003). "Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe." Clin Pharmacol Ther **74**(2): 150-6.
- Mandala, M., M. Cremonesi, et al. (2005). "Midazolam for acute emesis refractory to dexamethasone and granisetron after highly emetogenic chemotherapy: a phase II study." Support Care Cancer.
- McCrea, J. B., A. K. Majumdar, 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, A. D. and S. Nonaka (1992). "Mechanisms of vomiting induced by serotonin-3 receptor agonists in the cat: effect of vagotomy, splanchnicectomy or area postrema lesion." J Pharmacol Exp Ther **260**(2): 509-17.
- Miller, A. D., S. Nonaka, et al. (1994). "Brain areas essential or non-essential for emesis." Brain Res **647**(2): 255-64.
- Morrow GR, R. J. (1998). Anticipatory nausea and vomiting: models, mechanisms and management. Medical management of cancer treatment induced emesis. A. D. M. London: 149-166.
- Morrow, G. R., J. A. Roscoe, et al. (2002). "Nausea and emesis: evidence for a biobehavioral perspective." Support Care Cancer **10**(2): 96-105.
- Morrow, G. R., J. A. Roscoe, et al. (1998). "Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice." Support Care Cancer **6**(1): 46-50.
- Noble, A., K. Bremer, et al. (1994). "A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: assessment of efficacy, safety and patient preference. The Granisetron Study Group." Eur J Cancer **30A**(8): 1083-8.

- Nygren, P., K. Hande, et al. (2005). "Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients." Cancer Chemother Pharmacol.
- Osoba, D., B. Zee, 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.
- Pendergrass, K., R. Hargreaves, 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.
- Poli-Bigelli, S., J. Rodrigues-Pereira, 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, C. F. and D. Giannarelli (1989). "Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model." Cancer **64**(5): 1117-22.
- Roila, F., D. Donati, et al. (2002). "Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment." Support Care Cancer **10**(2): 88-95.
- Roila, F., P. J. Hesketh, 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., M. Tonato, 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.
- Sallan, S. E., N. E. Zinberg, et al. (1975). "Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy." N Engl J Med **293**(16): 795-7.
- Sanchez, R. I., R. W. Wang, et al. (2004). "Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant." Drug Metab Dispos **32**(11): 1287-92.
- Schmoll, H. J., M. S. Apro, et al. (2006). "Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment." Ann Oncol **17**(6): 1000-6.
- Shadle, C. R., Y. Lee, et al. (2004). "Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity." J Clin Pharmacol **44**(3): 215-23.
- Sledge, G. W., Jr., L. Einhorn, et al. (1992). "Phase III double-blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple-day cisplatin-based chemotherapy." Cancer **70**(10): 2524-8.
- Tavorath, R. and P. J. Hesketh (1996). "Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis." Drugs **52**(5): 639-48.
- Van Belle, S., M. R. Lichinitser, et al. (2002). "Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869." Cancer **94**(11): 3032-41.
- Warr, D. G., P. J. Hesketh, et al. (2005). "Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy." J Clin Oncol **23**(12): 2822-30.
- Weissbach, L. (1991). "Ondansetron." Lancet **338**(8769): 753-4.

## 8. Thesen

1. Übelkeit und Erbrechen gehören zu den unangenehmsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Diese führen unter Umständen zur Verschiebung oder zum Abbruch einer potentiell kurativen Therapie.
2. Trotz Anwendung evidenzbasierter antiemetischer Therapiestrategien tritt Erbrechen bei ca. 20 bis 30 % der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie auf.
3. Chemotherapie - induziertes Erbrechen wird unter zeitlichen Gesichtspunkten in eine akute Phase (Stunde 0 - 24 nach Beginn der Chemotherapie) und eine verzögerte Phase (Stunde 24 - 120 nach Beginn der Chemotherapie) eingeteilt.
4. Es existieren pathophysiologische Hinweise darauf, dass die akute Phase des Erbrechens im Wesentlichen durch Serotonin vermittelt wird, wohingegen Substanz P primär die verzögerte Phase des Erbrechens auslöst.
5. Bei Mehrtages-Chemotherapien kommt es zu einer Überlappung der akuten und verzögerten Phase, so dass beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ab Tag 2 keine direkte Zuordnung zu einer dieser beiden Phasen möglich ist.
6. Das Risiko, im Rahmen einer Chemotherapie zu erbrechen, wird primär durch die emetogene Potenz des Zytostatikums definiert.
7. Die Klassifikation der emetogenen Potenz der Chemotherapeutika erfolgt empirisch in hoch emetogen (Emesis-Risiko > 90 %), moderat emetogen (Emesis-Risiko 30 – 90 %), gering emetogen (Emesis-Risiko 10 – 30%) und minimal emetogen (Emesis-Risiko < 10 %).
8. Bei der Mehrtages-Chemotherapie wird zur antiemetischen Prophylaxe bei hoch- und moderat emetogenem Risiko derzeit noch die Standardkombination aus einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und einem Steroid empfohlen.
9. In der vorliegenden Arbeit wurde die antiemetische Wirksamkeit und die Verträglichkeit einer Kombination von einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (Granisetron), NK-1-Rezeptor-Antagonisten (Aprepitant) und einem Steroid (Dexamethason) bei Mehrtages-Chemotherapien untersucht.

10. Das komplette Ansprechen (KA, kein Erbrechen, keine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation) betrug in der akuten / verzögerten und gesamten Beobachtungsphase 65,8% / 68,4% und 57,9% für die hoch emetogene Chemotherapie und 72,5% / 82,5% und 72,5% für die moderat emetogene Chemotherapie.
11. Bei der Betrachtung des Auftretens von Übelkeit in der akuten / verzögerten und gesamten Beobachtungsphase ergaben sich für die hoch emetogene Chemotherapie (HEC) 21,1% / 21,1% und 23,7% und für die moderat emetogene Chemotherapie (MEC) 27,5% / 12,5% und 27,5% .
12. Die prolongierte antiemetische Therapie mit Aprepitant erwies sich als gut verträglich und zeigte keine unerwarteten Nebenwirkungen.
13. Neben therapiebedingten Faktoren, wie dem emetogenen Potential des Zytostatikums, spielen auch individuelle Risikofaktoren bezüglich des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen eine wichtige Rolle.
14. Neben bekannten Risikofaktoren wie z.B. weibliches Geschlecht, jugendliches Alter und vorangegangene Übelkeit/Erbrechen bei Chemotherapie konnte in der vorliegenden Arbeit belegt werden, dass vorbestehende Ängstlichkeit das Risiko eines „Nicht kompletten Ansprechens“ nach der Chemotherapie signifikant erhöht.
15. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei prolongierter Gabe des NK-1-RA Aprepitant bei Mehrtageschemotherapie, ist zumindest die Erwähnung von Aprepitant in die neu zu erarbeitenden Leitlinien der „Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy“ bei der Mehrtageschemotherapie, die 2010 voll publiziert werden, zu erwarten.

## Tabellarischer Lebenslauf

<b>Name:</b>	Iris Kinitz
<b>Geboren:</b>	09.03.1968 in Erfurt
02.12.2009 Seit 02/2010	Facharztprüfung, Gebietsbezeichnung Allgemeinmedizin Zentrale Notaufnahme, Universitätsklinikum Halle Leitender Oberarzt M. Amoury
<b>Berufstätigkeit als Assistenzärztin</b>	
04/2008-09/2009	Allgemeinarztpraxis D. Dorant, Halle
10/2007-03/2008	Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle Klinik für Innere Medizin I CA Dr. med. H. Nietsch
01-06/2007	Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie CA Dr. med. W. Asperger
07-12/2006	Kinderarztpraxis Dres. Worch / Neumeister / Adolphi Halle-Neustadt
10/2003-04/2006	Klinikum der MLU Halle-Wittenberg Universitätsklinik für Innere Medizin IV Onkologie/ Hämatologie CA Prof. Dr. H.-J.Schmoll
<b>Studium</b>	
1994-2003	Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg
06/2003	3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<b>Famulaturen:</b>	Innere Medizin, Neurologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Dermatologie
<b>Praktisches Jahr:</b>	Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle Psychosomatik und Psychotherapie bei CA Dr. J. Pieskorz Chirurgie bei CA Dr. W. Asperger Innere Medizin bei CA PD Dr. R. Willenbrock
<b>Berufstätigkeit</b>	
1990-1991	Care assistent Nursing home for elderly people in Birkenhead/England
1987-1990	Medizinisch-technische Laborassistentin Medizinische Akademie Erfurt
<b>Schulbildung/ Ausbildung</b>	
1991-1994	Ilmenau-Kolleg, Abitur
1990-1991	Metropolitan Technical College Birkenhead/England Cambridge First Certificate
1984-1987	Medizinische Fachschule Erfurt Medizinische - technische Laborassistentenz
1974-1984	Allgemeinbildende POS Erfurt, 10. Klasse

## Publikationsverzeichnis

1. Jordan K, **Kinitz I**, Voigt W, Behlendorf T, Sippel C, Wolf H.-H., Schmoll H.-J.  
Safety and efficacy of a triple combination with the NK-1 antagonist aprepitant (APR) in high dose chemotherapy (HDC)  
Support Care Cancer, 2007, 15: P-19
2. Jordan K, **Kinitz I**, Voigt W, Behlendorf T, Wolf H.-H., Schmoll H.-J.  
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, 2009, 45:1184-1187 (Impact: 4,45)

## **Erklärungen**

### **Selbstständigkeitserklärung**

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

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittler- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Iris Kinitz

### **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass bisher weder ein anderer Doktorandenvertrag abgeschlossen noch ein Promotionsverfahren von mir eröffnet wurde.

Iris Kinitz

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Schmoll für die Überlassung des Themas bedanken. An zweiter Stelle geht mein Dank an Frau PD Dr. Jordan, Betreuerin dieser Arbeit, die mich ermuntert hat, dieses Thema anzunehmen und mir während der gesamten Zeit stets hilfreich zur Seite stand, sei es mit praktischen Anleitungen, seelisch-moralischer Unterstützung oder auch konstruktiver Kritik. Unsere Zusammenarbeit erwies sich als äußerst produktiv und effektiv, wie ich es selten zuvor erlebt habe. Für diese Erfahrung bin ich ihr ganz besonders dankbar.

An dritter Stelle möchte ich hier an den verstorbenen OA Dr. Kasper erinnern, der zeitgleich mit mir im Oktober 2003 an die Klinik kam und Apropitant vom ersten Tag der Zulassung an einsetzte. Die Erinnerung an seinen Forschergeist, gepaart mit Mitmenschlichkeit, Teamgeist und steter Aufmerksamkeit für seine Kollegen hat mich stark geprägt und mir trotz seines bedauernswerten Todes im August 2004 weiterhin den Rücken gestärkt.

Des Weiteren danke ich dem Mediendesigner Heiko Fiedler, der das Layout der Bilder und Tabellen für mich übernahm. Ebenfalls zu erwähnen Arvid Rostek und Manuel Oswald, die mir bei spezifischen Fragen der Formatierung hilfreich zur Seite standen. Nicht weniger wichtig der Beitrag der fleißigen Korrekturleser Timo Behlendorf, Grit Gardelegen sowie Frank und Bettina Mortensen.

Last not least vielen Dank an meine Eltern und meine Kinder Hannes und Amalia, die dieses Projekt zeitlich mitgetragen haben.

Alle zusammen trugen zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit bei.