

Aus dem Department für Innere Medizin
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow

**Wirksamkeit von Olanzapin bei chemotherapie-induzierter Übelkeit und
Erbrechen nach Versagen einer Kombinationstherapie von Granisetron,
Aprepitant und Dexamethason: eine monozentrische, randomisierte, doppelt
verblindete Phase II Studie
(COMFORT-Studie)**

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

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

von Friederike Kramer
geboren am 06.04.1985 in Magdeburg

Betreuerin: Prof. Dr. med. Karin Jordan

Gutachter/Gutachterin: Prof. K. Jordan
Prof. D. Vordermark
PD K. Oechsle

10.03.2015

16.06.2016

Meinen Eltern und Großeltern

Referat

Hinsichtlich des stetigen Fortschrittes in der Krebstherapie gilt es auch das supportive Management fortwährend zu verbessern. Seit den 90er Jahren wurde die Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) durch die Einführung der 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten zu einer beherrschbaren Nebenwirkung. Seit 2003 steht ein weiteres wirkungsvolles Antiemetikum mit dem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK1-RA) Aprepitant zur Verfügung. Trotz dieser antiemetischen Prophylaxe treten immer noch bei 20-30% der chemotherapeutisch behandelten Patienten Übelkeit und/ oder Erbrechen auf.

In der vorliegenden Studie wird die potentielle Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olanzapin als Alternative zu Metoclopramid bei chemotherapie-induzierter Durchbruchübelkeit und -erbrechen evaluiert. In diese AMG Studie wurden 20 Patienten, die refraktär auf die 3-fach Kombination als maximale Standardantiemetese (Granisetron, Dexamethason und Aprepitant) nach der Chemotherapie waren, eingeschlossen. Bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen wurden Olanzapin versus Metoclopramid als Rescuemedikation im randomisierten und doppelt verblindeten Design appliziert. Die Medikation wurde über 3 Tage gegeben. Primäres Zielkriterium war das klinische Ansprechen, das neben kompletter Response (CR) [kein Erbrechen, keine weitere „Rescue-Therapie“ und maximaler Übelkeit <25 mm (Reduktion um 10 mm) auf einer visuellen Skala (VAS)] die klinische Reduktion der Übelkeit um mindestens 50% auf der visuellen Analogskala enthielt. Sekundäre Zielkriterien waren neben kompletter und totaler Response (TR), die Verträglichkeit der Therapie mit Olanzapin und die Lebensqualität während der Studie. Sowohl in primären als auch sekundären Endpunkten ließen sich trotz der geringen Fallzahl bei ursprünglich 86 geplanten einzuschließenden Patienten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zugunsten des experimentellen Olanzapin-Armes nachweisen (p= für primären Endpunkt), was die überlegene antiemetische Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit von Olanzapin bestätigt.

Ergänzend wurde eine retrospektive Datenanalyse entsprechend des Rekrutierungszeitraumes der Studie durchgeführt, in welcher stationäre Tumorentitäten und applizierte Chemotherapieprotokolle systematisch ausgewertet wurden, um den Hintergrund der Rekrutierungsproblematik und Durchführung der COMFORT-Studie zu beleuchten. Die Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten Studie unterstützen die aktuellen internationalen Studiendaten und bereichern den sogenannten „Body of evidence“ hinsichtlich der Wertigkeit von Olanzapin als zu bevorzugendes Rescue-Antiemetikum.

Kramer, Friederike: Wirksamkeit von Olanzapin bei chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen nach Versagen einer Kombinationstherapie von Granisetron, Aprepitant und Dexamethason: eine monozentrische, randomisierte, doppelt verblindete Phase II Studie Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 65 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition Übelkeit und Erbrechen.....	1
1.2	Einteilung chemotherapie-induzierter Übelkeit/ Erbrechens (CINV)	1
1.2.1	Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen	1
1.2.2	Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen	2
1.2.3	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen.....	2
1.2.4	Refraktäre Übelkeit und Erbrechen	2
1.2.5	Durchbruchsübelkeit/-Erbrechen.....	2
1.3	Risikofaktoren für chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen	2
1.4	Pathophysiologie von CINV.....	4
1.5	Neurotransmitter.....	5
1.6	Antiemetische Medikamente	7
1.6.1	Aktuelle internationale Leitlinien zur Antiemese.....	7
1.6.2	Standardantiemetika	8
1.6.3	Studienmedikamente	9
2	Zielstellung	13
3	Material und Methodik	14
3.1	Studiendesign der COMFORT-Studie.....	14
3.1.1	Studienorganisation und Studienort.....	14
3.1.2	Studienteilnehmer.....	14
3.1.3	Verblindung.....	16
3.1.4	Therapieablauf.....	16
3.1.5	Datenquellen und Messinstrumente.....	18
3.1.6	Primärer Endpunkt.....	19
3.1.7	Sekundäre Endpunkte	19
3.1.8	Statistische Methoden.....	19
3.2	Retrospektive Datenanalyse chemotherapeutisch behandelter Patienten im Zeitraum 09/2010 bis 10/2013 der Klinik für Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle/ Saale.....	20
3.2.1	Datenmaterial.....	20
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Ergebnisse der COMFORT-Studie.....	22
4.1.1	Randomisierungsverteilung	22
4.1.2	Flussdiagramm (Consort Statement)	23
4.1.3	Zusammensetzung der Studiengruppe (Allgemeine Patientencharakteristika)	23
4.1.4	Zusammensetzung der Studiengruppe (Risikofaktoren).....	25
4.1.5	Chemotherapieprotokolle der randomisierten Studienpatienten und ihre Emetogenität.	26

4.1.6	Primärer Endpunkt: Therapieansprechen (Komplette Response).....	28
4.1.7	Sekundäre Endpunkte	29
4.1.8	Baselineuntersuchungen (Übelkeit und Erbrechen)	31
4.1.9	Lebensqualität während der Studie.....	34
4.1.10	Verträglichkeit und Sicherheit während der Therapie	35
4.2	Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse chemotherapeutisch behandelter Patienten im Zeitraum 09/2010 bis 10/2013 der Klinik für Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle/ Saale	36
4.2.1	Stationär chemotherapeutisch behandelten Tumorerkrankungen zwischen 09/2010 und 10/2013 der Hämatologie/Onkologie Universitätsklinik Halle/ Saale.....	36
4.2.2	Angewandte Chemotherapien und ihre Emetogenitätslevel zwischen 09/2010 und 10/2013 der Hämatologie/Onkologie Universitätsklinik Halle/ Saale.....	38
5	Diskussion	47
5.1	Primäre und Sekundäre Endpunkte	47
5.2	Lebensqualität während der Studie.....	50
5.3	Risikofaktoren	50
5.4	Verteilung der Strata HEC und MEC	51
5.5	Sicherheit und Verträglichkeit.....	51
5.6	Potentielle Studienpatienten versus eingeschlossene Patienten.....	52
5.7	Olanzapin als First line (Prophylaxe)	55
6	Zusammenfassung	58
7	Literatur	60
8	Thesen.....	65

Abkürzungsverzeichnis

5HT3-RA	5HT3-Rezeptor-Antagonist
(P-oder R-) ICE	(Paclitaxel- oder Rituximab-) Ifosphamid, Carboplatin, Etoposid
(R-)DHAP	(Rituximab-) Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
Abb.	Abbildung
ABVD	Vinblastin, Adriamycin, Dacarbazin, Bleomycin
AE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ALAT	Alaninaminotransferase
AMG	Klinische Prüfung gemäß §4 Absatz 23 des Arzneimittelgesetzes
ASAT	Aspartataminotransferase
BEACOPP-es- kaliert	Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin, Prednisolon
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy induced Nausea and Vomiting)
COMFORT	Comparison of O lanzapin and M etoclopramide F or treatment O f b reak- T hrough emesis
CR	Komplette Response (complete response)
CTx	Chemotherapie
CWS	CWS-2002P- Protokoll
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDP-M	Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin, Mitotane
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GEC	Gering-emetogene Chemotherapie
HD-CTx	Hochdosis-Chemotherapie
HEC	Hoch-emetogene Chemotherapie
I2-VAD	Dactinomycin, Ifosphamid, Vincristin, Dexamethason
IEV-Stamm- zellmob.	Stammzellmobilisierung mit Etoposid, Epirubicin und Ifosphamid
ITT	Intention-to-treat
MAID	Mesna, Ifosphamid, Dacarbazin, Doxorubicin
Max	Maximum
MEC	Moderat-emetogene Chemotherapie
MiEC	Minimal-emetogene Chemotherapie
Min	Minimum

MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NCI-CTC-AE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NK1-RA	NK1-Rezeptorantagonist
nmiss	Anzahl fehlender Werte
Q1	unteres Quartil
Q3	oberes Quartil
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
R	Range
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TR	Totale Response (total response)
VAS	Visuelle Analogskala
vs	Versus
ZMG	Zentraler Muster Generator (Central pattern generator)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Definition Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Emesis) sind aus evolutionsgeschichtlicher Sicht wichtige Schutzreflexe, die den Organismus vor der Aufnahme schädlicher Stoffe schützen sollen. Die Stimuli, die Übelkeit und Erbrechen auslösen können, sind vielzählig und reichen von psychischen Triggerfaktoren wie Angst und Erregungszuständen, über Reizung der Vestibularorgane (z.B. Kinetosen), bis hin zur Auslösung durch endogene toxische Substanzen (z.B. durch metabolische Entgleisung, Hypercalzämie) und exogene toxische Substanzen (z.B. Nahrungstoxine, Zytostatika). Übelkeit beschreibt dabei ein subjektives, quälend mulmiges Gefühl, das sich hauptsächlich auf das Epigastrium projiziert und unter Umständen von Erbrechen, also der peroralen Entleerung von Mageninhalt, gefolgt sein kann. Übelkeit kann jedoch auch ohne Erbrechen und Erbrechen auch ohne Übelkeit auftreten (Navari, 2013). Der ursprüngliche Sinn als Schutzreflex, wird im Rahmen der medizinischen Behandlung von Krebspatienten zum schwerwiegenden Nachteil und kann mit hohen Verlusten der Lebensqualität (QL) einhergehen. Trotz einer kontinuierlichen Entwicklung und Verbesserung im Bereich der antiemetischen Prophylaxe und Therapie sind Übelkeit und Erbrechen nach wie vor gefürchtete Nebenwirkungen einer Chemotherapie (CTx), die dazu führen können, dass die Kontinuität der Behandlung nicht gewährleistet werden kann und somit die grundlegende suffiziente Krebstherapie gefährdet wird. Schwere Dehydratation, Elektrolytverschiebungen, Gewichtsverlust und Mangelernährung, Verlängerung der Hospitalisierung, sowie ein Abbruch der Tumorthherapie können die Folge sein (Passik et al., 2002, Pirri et al., 2013). So leiden ungefähr 50% der chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten im Verlauf ihrer Behandlung unter CINV (Pirri et al., 2013).

1.2 Einteilung chemotherapie-induzierter Übelkeit/ Erbrechens (CINV)

Die Einteilung von CINV erfolgt nach zeitlichen Gesichtspunkten in eine akute und eine verzögerte Phase, sowie in Durchbruchs-CINV und refraktäre CINV (Gralla et al., 1999, Aapro, 2005). Eine Sonderform stellt die antizipatorische CINV dar. Als „overall-period“ wird der Zeitraum von Stunde 0 bis Stunde 120 nach Applikation der Chemotherapie bezeichnet.

1.2.1 Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach CTx oder Strahlentherapie auftreten, werden als „Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen“ bezeichnet und sind hauptsächlich durch Serotoninfreisetzung aus enterochromaffinen Zellen des Dünndarms vermittelt. Etwa 90 % des Serotonins ist in diesen peripheren Zellen des Gastrointestinaltraktes gespeichert. Das Serotonin bindet an die 5HT-3-Rezeptoren, die hauptsächlich peripher an den enterochromaffinen Zellen und teilweise zentral in der Area postrema lokalisiert sind.

1.2.2 Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen

Dem gegenüber steht die verzögerte CINV, die im Zeitraum von 24 Stunden bis 5 Tagen nach applizierter CTx oder Strahlentherapie auftreten kann. Grundlegend ist hier eine Vermittlung durch Substanz-P, welches an Neurokinin-1-Rezeptoren bindet. Diese Rezeptoren befinden sich hauptsächlich im Hirnstamm. Der Wirkmechanismus der verzögerten Übelkeit/ Erbrechens ist somit hauptsächlich zentral bedingt.

1.2.3 Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

Eine Sonderform stellt die antizipatorische Übelkeit dar, deren Auftreten nach mindestens einem bereits erfolgten Chemotherapiezyklus in darauf folgenden Chemotherapiezyklen möglich ist. Sie ist hauptsächlich Folge einer klassischen Konditionierung bei zuvor aufgetretener CINV.

1.2.4 Refraktäre Übelkeit und Erbrechen

Als „Refractory-CINV“ (refraktäre CINV), wird Übelkeit und Erbrechen beschrieben, die trotz optimaler antiemetischer Prophylaxe auftritt und auch bei zusätzlicher antiemetischer Rescue-Therapie bestehen bleibt. Dabei tritt die refraktäre CINV unabhängig von zeitlichen Gesichtspunkten auf. Auch das emetogene Potential der Chemotherapie spielt dabei keine Rolle. Die refraktäre CINV ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt.

1.2.5 Durchbruchübelkeit/-Erbrechen

Ebenfalls unabhängig von zeitlichen Aspekten und emetogenem Potenzial der CTx ist die Durchbruchübelkeit/-erbrechen („Breakthrough-CINV“), welche bei ca. 30% der chemotherapeutisch behandelten Patienten auftreten kann (Jordan et al., 2014). Der Pathomechanismus, sowohl der Durchbruch-CINV als auch der refraktären CINV, ist noch unklar. Es ist anzunehmen, dass bei der Pathogenese dieser beiden CINV-Formen andere Rezeptoren als die Serotonin- und Neurokinin-1-Rezeptoren eine Rolle spielen. Wie auch bei verzögertem Erbrechen wird hier bisher von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen (Gralla et al., 1999, Roila et al., 2002).

Olanzapin ist insbesondere auf Grund des breiten Spektrums der Rezeptoraffinität möglicherweise erfolgsversprechend für den Einsatz in der Therapie von Durchbruchübelkeit und refraktärer CINV.

1.3 Risikofaktoren für chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Die einzelnen chemotherapeutischen Substanzen variieren sehr in ihrem emetogenem Potential, sodass die antiemetische Prophylaxe bzw. Therapie den Anforderungen entsprechend angepasst werden muss, um Übelkeit und Erbrechen vom ersten Zyklus an so erfolgreich wie möglich zu verhindern. Die durch die Leitlinien empfohlenen antiemetischen Kombinationen richten sich immer nach dem Zytostatikum mit dem höchsten Emetogenität. So unterscheidet man minimal emetogene, gering-emetogene, moderat-emetogene und schließlich hoch-emetogene chemotherapeu-

tische Substanzen (**Tab. 1 und Tab. 2**). Dieses Schema mit Einteilung der intravenösen und oralen Zytostatika in vier Emetogenitätsgruppen hat in dieser Form seit der 2. Perugia Consensus Konferenz Bestand (Roila et al., 2006, Roila et al., 2010).

Tab. 1: Emetogenes Potenzial intravenöser Zytostatika modifiziert nach den MASCC/ ESMO Guidelines

Hoch-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese >90%)		
Cisplatin	Cyclophosphamid $\geq 1500\text{mg/m}^2$	Carmustin
Mechlorethamin		Dacarbazin
Moderat-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese 30%-90%)		
Oxaliplatin	Doxorubicin	Epirubicin
Cytarabin $> 1\text{g/m}^2$	Daunorubicin	Idarubicin
Carboplatin	Bendamustin	Irinotecan
Ifosphamid	Clofarabin	Azacitidin
Cyclophosphamid $< 1500\text{mg/m}^2$	Alemtuzumab	
Gering-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese 10%-30%)		
Paclitaxel	Methotrexat	Gemcitabine
Mitoxantron	Mitomycin	Cytarabin $\leq 1000\text{ mg/m}^2$
Liposomales Doxorubicin	Catumaxumab	5-Fluorouracil
Ixabepilon	Cetuximab	Temsirolimus
Topotecan	Trastuzumab	Bortezomib
Etoposid	Panitumumab	Cytarabin $\leq 1000\text{ mg/m}^2$
Permetrexed		
Minimal-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese <10%)		
2-Chlorodeoxyadenosin	Bleomycin	Vincristin
Bevacizumab	Busulfan	Vinorelbin
Fludarabin	Vinblastin	

Tab. 2: Emetogenes Potenzial oraler Zytostatika modifiziert nach den MASCC/ ESMO Guidelines

Hoch-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese >90%)		
Hexamethylmelamine	Procarbazine	
Moderat-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese 30%-90%)		
Cyclophosphamide	Vinorelbine	
Temozolomide	Imatinib	

Tab. 2: Emetogenes Potenzial oraler Zytostatika modifiziert nach den MASCC/ ESMO Guidelines

Gering-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese 10%-30%)		
Capecitabine	Everolimus	Sunitinib
Tegafur Uracil	Lapatinib	Fludarabin
Etoposid	Lenalidomid	Thalidomide
Minimal-emetogene Zytostatika (Emesis-Wahrscheinlichkeit ohne Antiemese <10%)		
Chlorambucil	Ponatinib	Cabozatinib
Hydroxyurea	Trametinib	Dabrafenib
Melphalan	6-Thioguanin	Pomalidomid
Methotrexat	Gefitinib	Melphalan
Erlotinib	Sorafenib	

Eine insuffiziente Antiemese während eines Chemotherapiezyklus mit konsekutivem Auftreten von CINV ist der stärkste Risikofaktor für das erneute Auftreten von CINV in den nachfolgenden Zyklen (Gralla et al., 1999). Die Wahrscheinlichkeit CINV zu erleiden, kann zudem trotz gleicher Zytostatika-Kombination in Abhängigkeit von vielen Patienten-bezogenen Faktoren stark variieren. So erleiden jüngere Patienten (<50 Jahre) und Frauen deutlich häufiger und stärker Übelkeit und Erbrechen als ältere männliche Patienten. Auch kann das Maß des Alkoholkonsums die Wahrscheinlichkeit CINV zu erleiden, beeinflussen. Bei Patienten mit einem hohen Alkoholkonsum (>100g/Tag) geht man davon aus, dass die Chemorezeptortriggerzone mit der Zeit an Sensitivität verliert (Roila et al., 1991, Gralla et al., 1999). Weitere Risikofaktoren sind Schwangerschaftserbrechen und Seekrankheit in der Anamnese. Die Kombination verschiedener Risikofaktoren kann das Risiko des Auftretens von CINV wiederum nochmals erhöhen (Warr, 2014).

1.4 Pathophysiologie von CINV

Die Pathophysiologie von CINV ist noch nicht vollständig erschlossen. Es handelt sich um ein hoch komplexes Zusammenspiel verschiedener Leitungsbahnen und Transmitter, die den Vorgang der Übelkeit und des Erbrechens auslösen.

Einem „Breachzentrum“ anatomisches Korrelat im Gehirn (Wang und Borison, 1950) hält man heute für unwahrscheinlich (Hesketh, 2008). Vielmehr wurden drei vernetzte Komponenten in Bereichen der Medulla oblongata und den abdominalen vagalen Afferenzen und einer Art zentraler Schaltstelle dem „Central Pattern Generator“ (Zentraler Mustergenerator, ZMG) in der ventralen Medulla oblongata identifiziert (Hesketh, 2008). Die Beziehungen der einzelnen Strukturen sind in **Abbildung 1** dargestellt. In der Area postrema, einem zirkumventrikulären Organ in einem Bereich am kaudalen Ende des vierten Ventrikels liegt die Chemorezeptor-Trigger-Zone. In

diesem Bereich ist die Blut-Hirn-Schranke permeabel und Toxine können sowohl im Blutkreislauf als auch im Liquorkreislauf direkt registriert werden. Die Area postrema hat außerdem afferente und efferente Bahnen zum Nucleus tractus solitarius und dem Subnucleus gelatinosus. Zusammen stellen sie den dorsalen vagalen Komplex im Stammhirn dar.

Nach applizierter CTx führen gebildete freie Radikale in den enterochromaffinen Zellen in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes zu einer Ausschüttung einer Vielzahl an Transmittern, unter anderem Serotonin und Substanz-P, die besonders relevant für die Entstehung des CINV sind. Die afferenten Bahnen aus entsprechenden Chemorezeptoren, wie 5HT-3 oder NK-1-Rezeptoren projizieren über den Nervus vagus (X) in den Nucleus tractus solitarius und somit ferner in die Area postrema. Von hier aus leiten efferente Bahnen das Signal an den ZMG im ventralen Bereich des Stammhirns weiter. Dieser letztendlich für die Koordination der körperlichen Funktionen die mit dem Vorgang von Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang stehen zuständig (Hesketh, 2008). Ferner spielen Afferenzen des Limbischen Systems und Afferenzen des Vestibularapparates eine zusätzliche Rolle. Insbesondere bei der verzögerten CINV scheint es sich um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln, mit folgenden möglichen Mechanismen (Roila et al., 2002): zum einen die erwähnte Bindung von Substanz P an Neurokinin-1-Rezeptoren, zum anderen ein durch die chemotherapie-induzierte Blut-Hirn-Schrankenstörung sich entwickelndes Hirnödem. Außerdem wird die gastrointestinale Motilität und/ oder Permeabilität beeinflusst (z.B. Gastroparese durch Cisplatin). Nachgewiesen wurden ebenfalls eine Dysbalance der Nebennierenhormone, insbesondere Cortisol, und Elektrolytverschiebungen, verursacht durch Akkumulation von Chemotherapiemetaboliten.

1.5 Neurotransmitter

Grundlegend bei der Entstehung von CINV scheinen nach heutigem Wissensstand insbesondere die drei Neurotransmitter Serotonin, Substanz P und Dopamin zu sein (Gralla, 1993, Hesketh, 2008, Darmani, 2014).

Serotonin: Serotonin ist ein biogenes Amin, das zu 90% in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes gespeichert wird, sowie zu 10% in Mastzellen, serotonergen Neuronen des Zentralen Nervensystems, Thrombozyten, Arterien und anderen inneren Organen vorkommt. Es hat Anteil an der Regulierung der Darmmotilität, des Schlaf- und Wachrhythmus, der Blutdruckes, der Stimmungslage, der Thermoregulation, der Schmerzverarbeitung, des Appetits und Thrombozytenaggregation. Grundlegend für die Realisierung dieser mannigfaltigen Funktionalität ist die Varianz der Serotoninrezeptoren (5HT₁- bis 5HT₇-Rezeptoren). Der 5HT₃-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal. Besondere Dichte und somit besondere Relevanz für die Entstehung der CINV haben die 5HT₃-Rezeptoren in der Area postrema.

Substanz P: Substanz P ist ein Neuropeptid, das im zentralen und peripheren Nervensystem als Neurotransmitter fungiert und zu den Neurokininen gehört. Besonders hoch konzentriert ließ sich

1.6 Antiemetische Medikamente

1.6.1 Aktuelle internationale Leitlinien zur Antiemese

Wesentliche Substanzklassen der antiemetischen Therapie sind die 5-HT₃-RAs, Glukokortikoide und NK1-RAs. Eingesetzte Medikamente in der Behandlung der Durchbruchübelkeit sind Benzodiazepine (z.B. Lorazepam) und hoch-dosiertes Metoclopramid. Bei der refraktären CINV werden international zudem Butyrophenone (z.B. atypische Neuroleptika, Benzamide, Phenothiazin), Kortikosteroide, Cannabinoide, 5HT₃-RAs und anticholinerge Substanzen eingesetzt. Dies mit allenfalls mäßigem Erfolg und auf Kosten teils schwerwiegender Nebenwirkungen. Insbesondere extrapyramidale Symptome (EPSs), Schwindel, Sedierung und Schlaflosigkeit können auftreten (Passik et al., 2002). Die international anerkannten Prophylaxestrategien orientieren sich Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer® (MASCC) bzw. den „ESMO-Guidelines“ (European Society of Oncology®), den „ASCO-Guidelines“ (American Society of Oncology®) und den „NCCN-Guidelines“ (National Comprehensive Cancer Network®) (Jordan et al., 2014). Als therapeutischer Standard haben sich vor allem Kombinationen aus den unterschiedlichen Substanzklassen etabliert, da die einzelnen Wirkstoffe eine unterschiedliche Effizienz in der Therapie der akuten und der verzögerten Phase der CINV bieten (Hesketh, 2008). Die aktuellen Empfehlungen sind in der **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tab. 3: Antiemetische Prophylaxe in der akuten und verzögerten Phase nach Chemotherapie modifiziert nach den MASCC/ESMO Guidelines

Emetogenes Potenzial	Akute Phase (24h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (2-4 Tage nach Chemotherapie)
Hoch	5HT ₃ -RA+ Dex ¹ + Apr ² oder Fosapr ³	Dex ^{1*} + Apr ^{2*}
AC⁶	5HT ₃ -RA+Dex ¹ +Apr ² oder Fosapr ^{3**}	Apr ² oder Nichts ^{***}
Moderat (kein AC)	Pal ⁴ + Dex ¹	Dex ¹
Gering	5HT ₃ -RA oder Dex ¹ oder DA ⁵	Keine Routineprophylaxe
Minimal	Keine Routineprophylaxe	Keine Routineprophylaxe

¹Dexamethason, ²Aprepitant, ³Fosaprepitant, ⁴Palonosetron ⁵Dopaminantagonist, ⁶Anthrazyklin plus Cyclophosphamid *wenn Fosaprepitant an Tag 1, dann nur Dexamethason; **wenn kein NK1-RA verfügbar, dann Palonosetron als 5HT₃-RA; ***Aprepitant, falls nicht Fosaprepitant an Tag 1 appliziert wurde; entnommen aus The Antiemetic Subcommittee of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (www.mascc.org)

1.6.2 Standardantiemetika

- 1) 5HT₃-Rezeptorantagonisten: Grundlegend für die Therapie der akuten CINV war die Einführung der 5HT₃-RAs zu Beginn der 90er Jahre. Fünf 5HT₃-RAs sind derzeit verfügbar. Die vier älteren 5HT₃-RAs Ondanstron, Tropisetron, Dolasetron, Granisetron erwiesen sich als äquipotent, wenngleich Granisetron im Direktvergleich zu Tropisetron sich überlegen zeigte (Jordan et al., 2007a). 2005 erfolgte die Einführung von Palonosetron auf dem deutschen Markt. Es hat eine längere terminale Halbwertszeit und eine sehr hohe Bindungsaffinität an den 5HT₃-Subrezeptortyp (Fachinformation, Kevatril® 2013).

In der vorliegenden Arbeit wurde Granisetron verwendet. Wie alle 5-HT₃-RAs wirkt Granisetron über eine selektive und kompetitive Blockade peripherer und zentraler 5-HT₃-Rezeptoren. Die Plasmakonzentration von Granisetron korreliert nicht unmittelbar mit der antiemetischen Wirkung. Die Elimination erfolgt über Hydroxylierung in der Leber; weniger als 20% werden unverändert über die Nieren ausgeschieden (Yarker und McTavish, 1994). Die tägliche Einmalgabe von Granisetron mit 1mg intravenös oder 2mg per os 30 Minuten vor der Chemotherapie ist die international empfohlene Dosierung (Gralla et al., 1999). Die kleinste effektive Dosis sollte eingesetzt werden, da es zu einer Sättigung der Rezeptoren kommt. Wie auch die anderen 5-HT₃-RAs besitzt Granisetron klinisch ein ausgesprochen günstiges Nebenwirkungsprofil (Yarker und McTavish, 1994, Jordan et al., 2005). Beschrieben sind unter anderem Kopfschmerzen und Obstipation. Eine Erhöhung der Transaminasen trat unter gleichzeitiger Cisplatintherapie auf.

- 2) Steroide: Ein weiterer wesentlicher Bestandteil in der Prophylaxe und der Therapie der CINV sind Steroide (Ioannidis et al., 2000, Grunberg, 2007). Kombiniert man diese mit anderen antiemetischen Substanzen, scheinen Steroide einen verstärkenden Effekt auf deren antiemetische Wirkung zu haben.

Keine Studie belegte die Überlegenheit von Dexamethason gegenüber anderen Steroiden, da es klinisch aber am häufigsten zum Einsatz kommt bei der Therapie der CINV, besteht hier inzwischen der höchste Erfahrungswert, weswegen es auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurde. Der antiemetische Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Besonders Patienten mit einem geringen endogenen Kortisolspiegel vor der CTx profitieren von der zusätzlichen Dexamethasongabe (Hursti et al., 1993). Zudem können Kortikoide die kapillare Permeabilität der Chemorezeptor-Trigger-Zone stabilisieren (Kirchner et al., 1997). Die Metabolisierung erfolgt renal und hepatisch (Fachinformation, Fortecortin® 2013).

Für die Prophylaxe des akuten CINV unter HEC, sollte eine Dosis von 20 mg gewählt werden, bzw. 12 mg, wenn es zusammen mit einem NK1-RA verabreicht wird. Bei MEC empfiehlt sich eine einmalige Dosis von 8 mg (Roila et al., 2010). Für die verzögerte Phase der CINV werden 8 mg Dexamethason per os oder intravenös empfohlen.

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei kurzfristigem Einsatz, selbst bei höheren Dosierungen, gering. Während eines längeren Therapieintervalls können Nebenwirkungen auftreten die dem Cushing-Syndrom ähnlich sind. Bei der Kombinationstherapie mit 5-HT₃-RAs können Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen Obstipation auftreten, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil von 5-HT₃-RAs (Perez et al., 1998).

- 3) Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten: Aprepitant blockiert als ein selektiver, hochaffiner NK1-RA die Neurokinin-1-Rezeptoren in den emetischen Zentren des Hirnstammes (Zentraler Mustergenerator) sowie im Gastrointestinaltrakt (Hesketh et al., 2003a). Zurzeit sind Aprepitant und seine intravenös zu applizierende Form Fosaprepitant die einzigen in Europa zugelassenen NK-1-RAs. Weitere befinden sich bereits in Phase III-Studien (u.a. Rolapitant). Seit 10/2014 ist in den USA zudem Netupitant in der Kombination mit Palonosetron („NEPA“) zugelassen.

Durch Aprepitant kann das Risiko von akutem und besonders von verzögerter CINV signifikant gesenkt werden (Hesketh et al., 2003b, Poli-Bigelli et al., 2003, Warr et al., 2005). Aprepitant wird weitgehend hepatisch über das P450- Cytochrom 3A4 abgebaut. Dabei hat es ein moderat inhibierendes und gleichzeitig mäßig induktorisches Effekt auf die Cytochrome P450 3A4 und 2C4 und kann dadurch den Metabolismus anderer Medikamente beeinflussen (Sanchez et al., 2004). Die „area under the curve“ (AUC) wird durch gleichzeitigen Einsatz von Aprepitant und Kortikosteroiden um etwa den Faktor 2,2 erhöht. Deswegen sollte eine Dosisminderung der Kortikosteroide von ca. 50% vorgenommen werden (Dando und Perry, 2004, Shadle et al., 2004, Massaro und Lenz, 2005). Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist nicht notwendig. Aprepitant ist in der EU seit 2003 in Tablettenform zu 125 mg und 80 mg verfügbar bzw. zu 150 mg als intravenöse Variante. Wie auch die 5-HT₃-RAs besitzt Aprepitant ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Appetitlosigkeit ist das häufigste beschriebene Symptom. Gelegentlich kommt es zu Obstipation (2,4%), Dyspepsie (2,6%) und Singultus (4,6%) (Fachinformation, Emend® 2013).

1.6.3 Studienmedikamente

- 1) Metoclopramid: In der vorliegenden Arbeit wurde Metoclopramid als Kontrollarm gewählt. Metoclopramid gehört als substituiertes Benzamid, wie auch die Phenothiazine und die Butyphenone zu den Dopaminrezeptor-Antagonisten (Jordan et al., 2007b, Lohr, 2008). Metoclopramid überwindet die Blut-Hirn-Schranke und kommt daher auch im ZNS zur Wirkung. Hier erfolgt die Bindung an Dopaminrezeptoren (D₂-Rezeptoren) und zusätzlich auch an Serotoninrezeptoren (5HT₃-Rezeptoren) (Gralla et al., 1981). Metoclopramid bindet als Antagonist an die Untereinheit D2 des Dopaminrezeptors und verhindert damit die Wirkung der körpereigenen Substanz Dopamin, zu der auch die Auslösung von Übelkeit und Erbrechen gehört.

In nicht retardierter Darreichungsform wird Metoclopramid nach oraler Applikation rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentration werden nach 30 bis maximal 60 Minuten erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 60-80%. Der „first-pass“-Metabolismus für Metoclopramid ist interindividuell sehr verschieden. Eine Plasmaproteinbindung erfolgt nur in einem geringfügigen Maß. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,6 bis 4,6 Stunden (Fachinformation, Paspertin® 2014).

Vor der Einführung der 5HT₃-RAs spielte Metoclopramid, als das am häufigsten verwendete Benzamid, in der Prophylaxe und Therapie der akut auftretenden Übelkeit und des akuten Erbrechens die führende Rolle (Jordan et al., 2007b). Bereits in den 60er Jahren galt der Entwicklung von Dopaminrezeptor-Antagonisten auf der Suche nach antiemetischen Therapiemöglichkeiten große Aufmerksamkeit. Inzwischen geht man davon aus, dass der antiemetische, therapeutische Effekt von z.B. hoch-dosiertem Metoclopramid vor allem eher einem 5HT₃-Rezeptor-Antagonismus geschuldet ist (Herrstedt und Dombernowsky, 2007).

Die Wirkung bei akut auftretendem CINV erwies sich als unzureichend, lediglich in Kombination mit Steroiden konnte eine Reduktion von Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phasen beobachtet werden (Kris et al., 1989, Moreno et al., 1992). Der first-line-Einsatz zur Prophylaxe des akuten Erbrechens wird deswegen seit 2006 nicht mehr empfohlen (Kris et al., 2006, Roila et al., 2010). Im April 2014 wurden zudem auf Grund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und fehlender Wirksamkeitsnachweise die Zulassung für die Indikation „Prävention von akuter CINV“ durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gestrichen. Die Indikation für die Prävention verzögerter CINV als Zweitlinientherapie blieb bestehen (orale und rektale Anwendung). Nach den aktuellen Antiemetikaleitlinien wird Metoclopramid inzwischen nur noch als „Rescue-Medikation“ bei Übelkeit und/ oder Erbrechen trotz bzw. nach Einsatz der Standardantiemetika empfohlen. Metoclopramid ist in Tablettenform (10 mg bzw. 30 mg Retard-Präparat), als Tropfen (1mg/ml), Zäpfchenform (10 mg) und parenterale Formulierung (10mg/2ml) verfügbar. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg und kann bis zu dreimal täglich appliziert werden. Flüssige Formulierungen zur oralen Anwendung in einer Konzentration von über 1 mg/ml, parenterale Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml, sowie rektale Formulierungen mit einer Einzeldosis von 20 mg wurden widerrufen, da sich das Nebenwirkungsrisiko mit steigender Dosierung deutlich vergrößert. Zum gefürchteten Nebenwirkungsprofil der Benzamide gehören dabei schwere neurologische Nebenwirkung, wie irreversible tardive Dyskinesien und akute extrapyramidale Symptome. Insbesondere nach einer Langzeittherapie kann ein Parkinsonismus auftreten. Andere beschriebene Nebenwirkungen sind Durchfälle, Exantheme, Prolaktinerhöhung und Schwindel (Fachinformation, Paspertin® 2014). Eine Dosisreduktion bei Leber- und Nierenfunktionsstörung ist notwendig.

- 2) Olanzapin: Olanzapin entsprach in der durchgeführten Studie dem experimentellen Arm. Es handelt sich um ein Thienobenzodiazepinderivat. Es ist ein atypisches Neuroleptikum, das in der Behandlung von Schizophrenien und Delir zugelassen ist. Olanzapin blockiert eine ganze Reihe von Rezeptoren. Dazu zählen die dopaminergen Rezeptoren D₁, D₂, D₃, D₄, die serotonergen Rezeptoren 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆, der Katecholamin-Rezeptor Alpha₁, der Histamin-Rezeptor H₁ sowie muskarinerge und cholinerge Rezeptoren (Navari, 2013). Diese Vielseitigkeit an Rezeptoreffinität, insbesondere bezüglich der D₂-, 5-HT₃- und 5-HT_{2c}-Rezeptoren, welche in die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen involviert sind, scheinen die Wirksamkeit von Olanzapin in der Therapie von CINV zu bedingen. Dabei hat Olanzapin eine 5mal so hohe Affinität zum 5-HT₂-Rezeptor als zum D₂-Rezeptor (Navari, 2014). Genauere Wirkungsmechanismen sind noch unbekannt.

Olanzapin (Zyprexa®) ist in Tablettenform zu 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg und 20mg erhältlich und als Schmelztablette (Velotab®) zu 5mg, 10mg, 15mg und 20mg (Fachinformation, Zyprexa® 2014). Die Gabe von Olanzapin erfolgt einmal täglich. In der Behandlung von Psychosen wird für gewöhnlich eine Startdosis von 10 mg/ Tag gewählt. Zu einer Dosisreduktion wird bei eingeschränkter Leberfunktion geraten, bei Niereninsuffizienz ist keine Anpassung notwendig (Tollefson et al., 1997, Khojainova et al., 2002).

Etwa 5 bis 8 Stunden nach oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Olanzapin wird in der Leber durch Cytochrom P450 durch die Untereinheit CYP 1A2 extensiv und CYP2D6 gering metabolisiert, wobei die Metaboliten pharmakologisch inaktiv zu sein scheinen (Fachinformation, Zyprexa® 2014). Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel etwa 35 Stunden. Bei Frauen und älteren Patienten ist die Halbwertszeit länger, sie beträgt bei Gesunden über 65 Jahren etwa 55 Stunden. Bei Rauchern ist dagegen die Halbwertszeit verkürzt (Fulton und Goa, 1997). Etwa die Hälfte einer Dosis wird, vorwiegend in Form von Metaboliten, mit dem Urin ausgeschieden.

Die nach bisherigem Wissen wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Olanzapin sind die Gewichtszunahme durch Appetitsteigerung und die Somnolenz. Besonders unter höheren Olanzapindosierungen (15mg/Tag) kann das Körpergewicht innerhalb weniger Wochen stärker zunehmen (durchschnittlich 3 bis 4 Kilogramm)- signifikant mehr als z.B. unter Haloperidol oder Risperidon (Allison und Casey, 2001). Dieser Effekt konnte allerdings nicht nach einer kurzen Therapiezeit von einer Woche trotz täglicher Gaben beobachtet werden. Der sedierende Effekt ist dosisabhängig und wird bei bis zu 40 % der Behandelten gesehen. Beobachtet wurde auch ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus unter längerer Therapie mit Olanzapin (Goldstein et al., 1999). Kasuistisch wurden über Hyperglykämien

nach Olanzapineinnahme berichtet (Laimer et al., 2005). Andere zentral dämpfende Medikamente oder Alkohol können die sedierende Wirkung von Olanzapin verstärken. Olanzapin kann außerdem möglicherweise die Wirkung von Levodopa und von Dopaminagonisten antagonisieren. Olanzapin ist zwar ein Substrat von verschiedenen hepatischen Zytochromen (CYP1A2, CYP2D6), scheint jedoch nach dem aktuellen Wissensstand keines dieser Enzyme zu hemmen und sollte deshalb den Metabolismus anderer Arzneimittel nicht beeinflussen (Urichuk et al., 2008, Fachinformation, Zyprexa® 2014).

Andere zentralnervöse Symptome, wie Erregungszustände, Asthenie, Nervosität, Kopfschmerzen und Schwindel sind weniger häufig als unter den klassischen Neuroleptika. Extrapyramidale Symptome sind unter Olanzapin seltener als unter Haloperidol. Die Blockade der dopaminergen Übertragung wird für die extrapyramidalen Nebenwirkungen der Neuroleptika verantwortlich gemacht (Bymaster et al., 1996, Bymaster et al., 2001). Gastrointestinale Symptome, wie Obstipation, Xerostomie und Dyspepsie kommen bei 5 bis 15 % der Behandelten vor. Olanzapin führt bei 10 % der Behandelten zu einem Anstieg der Transaminasen, seltener auch zu einem leichten Anstieg des Prolaktinspiegels. Trotz der Verwandtschaft zu Clozapin ist bisher unter Olanzapin keine Agranulozytose beobachtet worden (Fulton und Goa, 1997).

Unlängst ist Olanzapin in den Fokus diverser Studien gerückt und seine antiemetische Wirksamkeit in verschiedenen Settings geprüft. In verschiedenen Phase I und Phase II- Studien wurde bereits gezeigt, dass mit Olanzapin als Teil der Primärprophylaxe unabhängig von der Emetogenität der CTx eine effektive komplette Response in der verzögerten Phase der CINV erreicht werden kann. Zudem konnte mehrfach eine deutliche Reduktion von akuter Übelkeit und verzögerter Übelkeit durch die Gabe von Olanzapin erzielt werden (Passik et al., 2004, Navari et al., 2005, Navari et al., 2007, Tan et al., 2009, Navari et al., 2011, Mizukami et al., 2014). In einer großen Metanalyse (n=726) wurden 6 randomisierte Studien bis 2013, die Olanzapin als Primärprophylaxe für CINV beinhalteten ausgewertet. Es wurde dargelegt, dass antiemetische Kombinationen, die Olanzapin enthalten effektiver in der Reduktion von CINV sind, als Kombinationen ohne Olanzapin. Insbesondere wurde nochmals die Wirkung während der verzögerten Phase deutlich (Wang et al., 2014). Nach wie vor besteht ein großes Interesse die Wirksamkeit von Olanzapin als Rescue-Antiemetikum weiter zu evaluieren.

2 Zielstellung

Ziel dieser doppelt-verblindeten randomisierten Studie war es Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olanzapin bei chemotherapie-induzierter Durchbruchsübelkeit und -erbrechen (Durchbruchs-CINV) zu evaluieren. In anderen Worten: Lässt sich durch Applikation von Olanzapin bei CINV, die trotz der 3-fach Kombination von Granisetron, Dexamethason und Aprepitant auftritt („Breakthrough-CINV“), ein höherer therapeutischer Effekt erzielen als mit Metoclopramid?

Dabei war als primärer Endpunkt das klinische Ansprechen nach 3 Tagen, das neben kompletter Response (CR) [kein Erbrechen, keine „Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <25 mm (und Reduktion um mindestens 10 mm gegenüber der Baseline)] die klinisch relevante Reduktion der Übelkeit um mindestens 50% auf der visuellen Analogskala enthält, gewählt. Sekundäre Zielkriterien waren Verträglichkeit und Sicherheit der Studienmedikation (NCI-CTC-AE v4.1), Lebensqualität während der Studie (EORTC QLQ-C30) sowie die Komplette Response (kein Erbrechen, „keine Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <25mm auf der VAS) und die totale Response (TR) (kein Erbrechen, „keine Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <5mm auf der VAS).

Außerdem wurde im Nachgang in der vorliegenden Arbeit eine retrospektive Datenanalyse entsprechend des Rekrutierungszeitraumes der Studie durchgeführt, in welcher stationäre Tumorentitäten und applizierte Chemotherapieprotokolle systematisch ausgewertet wurden, um den Hintergrund der Rekrutierungsproblematik und Durchführung der COMFORT-Studie zu beleuchten.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign der COMFORT-Studie

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, doppelt verblindete, randomisierte, zweiarmige Phase II-Studie. Der Rekrutierungszeitraum war vom 13.09.2010 bis zum 05.11.2013. Sponsor der Studie war die Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, vertreten durch den Kanzler, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, endvertreten durch die Leiterin der klinischen Prüfung PD Dr. med. Karin Jordan. Gefördert wurde sie durch das Wilhelm-Roux-Programm zur Nachwuchs- und Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Bei der Durchführung der Studie wurde die Deklaration von Helsinki und die Guidelines on Good Clinical Practice (GCP) berücksichtigt. Ein Ethikvotum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg liegt vor. Die Studiennummer lautete KKSH-079 (EudraCT-Nr.:2010-018665-30).

3.1.1 Studienorganisation und Studienort

Die Studie wurde in der Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle/Saale durchgeführt. Hier erfolgte eine stationäre chemotherapeutische Behandlung der Patienten auf zwei Bettenstationen der Klinik (25 Bettenstation und 11 Bettenstation). Der Rekrutierungszeitraum betrug 33 Monate. Der erste Patient wurde am 13.09.2010 eingeschlossen („first patient in“), die Abschlussuntersuchungen des letzten Patienten waren am 23.06.2013 („last patient out“). In diesem Zeitraum wurden die Patienten ermittelt, die an der Studie teilnehmen wollten, eine CTx erhielten und den unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien [bis auf das erste Kriterium: Übelkeit (>25mm auf der VAS) und/ oder Erbrechen nach der CTx, trotz maximaler Standardantiemese bestehend aus Granisetron, Dexamethason und Aprepitant] entsprachen. Es erfolgte noch vor der Einleitung der CTx eine mündliche und schriftliche Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie Vorteil, mögliche Risiken und Nebenwirkungen, Alternativ- und Standardtherapien der Studie durch die Prüfarzte.

3.1.2 Studienteilnehmer

1) Einschlusskriterien

- Patienten, die trotz maximaler Standardantiemese bestehend aus 5-HT₃-RAs (die Verwendung von Palonosetron war nicht gestattet), Dexamethason und NK-1-Antagonisten über Übelkeit (>25mm auf der visuellen Analogskala) und/ oder Erbrechen nach der CTx litten
- Alter \geq 18 Jahre
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter und Anwendung einer Kontrazeptionsmethode mit einer Versagerquote kleiner 1% pro Jahr

- ECOG ≤ 2
- Lebenserwartung ≥ 3 Monate
- Patient musste in der Lage sein, den kompletten Fragebogen zu verstehen und zu beantworten
- Datierte und unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten
- Einwilligungsfähiger Patient

2) Ausschlusskriterien

- Patienten mit psychiatrischer Grunderkrankung
- Patienten mit bekannter Drogenabhängigkeit oder mit bekanntem Alkoholabusus
- Patienten mit einer Parkinsonerkrankung
- Patienten mit einer Demenz
- Patienten mit zerebralen Krampfanfällen
- Gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure und Benzodiazepinen
- Folgende von der Norm abweichende Laborparameter:
 - Leukozyten $< 3000/\text{mm}^3$
 - Thrombozyten $< 100000/\text{mm}^3$
 - ASAT $> 2,5$ x der Norm
 - Bilirubin $> 1,5$ x der Norm
 - Kreatinin $> 1,5$ x der Norm
- Patient hatte schwere aktive Infektion
- Symptomatische ZNS-Metastasen
- Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegen Metoclopramid, Olanzapin oder einem der übrigen Bestandteile der Prüfmedikation
- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern oder den Metabolismus von Olanzapin durch Hemmung oder Induktion des Cytochrom P450 Isoenzym CYP1A2 signifikant beeinflussen
- Nicht ausreichend eigestellter Blutzucker bei Diabetes mellitus
- Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen:
 - Engwinkelglaukom
 - Phäochromozytom
 - Prolaktinomabhängige Tumore
 - Mechanischen Ileus
 - Darmperforation
 - Blutung im Magen-Darm-Bereich
 - Extrapiramidal motorische Störungen

- QTc-Intervall >450 ms
- Anamnese oder Risikofaktoren für Torsades de pointes-Tachykardien (Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Long-QT-Syndrom)
- Patient wurde innerhalb der letzten 24h vor Studieneinschluss mit den folgenden Antiemetika behandelt:
 - Phenothiazine
 - Butyrophenone
 - Benzamide
 - Cannabinoide
 - Benzodiazepine (wenn sie nicht als Schlafmedikation verordnet wurden)

3.1.3 Verblindung

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Verpackung und Medikamentenform (Kapseln) waren in Therapie- und Kontrollarm optisch, geschmacklich und haptisch identisch. Durch zusätzliche Placeboapplikation wurde verhindert, dass anhand des Applikationsintervalls (3x täglich Metoclopramid versus 1xtäglich Olanzapin) das Medikament identifiziert werden konnte (Double-dummy-Technik).

3.1.4 Therapieablauf

Gescreent und eingeschlossen wurden nur Patienten, für die eine Standard-Antiemetika-Prophylaxe vorgesehen war, bestehend aus:

Ab Tag 1 der Chemotherapie, jeweils vor der Chemotherapie (akute Phase):

- 5HT₃-Rezeptor-Antagonist i.v. (Granisetron 1mg) oder oral (Granisetron 2mg); die Einnahme von Palonosetron war nicht gestattet
- Dexamethason 8mg p.o. oder i.v.
- Aprepitant 125 mg p.o. an Tag 1 der Chemotherapie (bzw. Aprepitant 150mg i.v., ohne weitere Aprepitant-Applikationen an den Folgetagen)

Ab 24 Stunden nach der Chemotherapie bis 3 Tage danach (verzögerte Phase):

- Dexamethason 8mg p.o. oder i.v.
- Aprepitant 80 mg p.o. (wenn nicht die Applikation von intravenösem Aprepitant an Tag 1 erfolgte)

Nach schriftlicher Einwilligung wurden zunächst Screeninguntersuchungen durchgeführt (bis zu 5 Tage vor Applikation der CTx). Diese umfassten:

- Anamnese und klinische Untersuchung (Größe, Gewicht, ECOG-Performance-Status, Blutdruck, Puls)
- Erhebung der patientenbezogenen Risikofaktoren
- Laboruntersuchungen: Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Kreatinin, Bilirubin, ALAT, ASAT, Kalium, Magnesium, Blutglukose; im Rahmen der CTx-Vorbereitungen)
- Ruhe-Elektrokardiogramm
- Erfassung und Dokumentation der bestehenden Übelkeit und/ oder Erbrechen
- Ausfüllen des EORTC-Lebensqualitätsfragebogen durch den Patienten
- Erläuterung von Patiententagebüchern

Die Patienten, die mit der genannten Standardantiemese während bzw. nach der CTx keine Übelkeit (>25mm auf der VAS) und/ oder Erbrechen erlitten, wurden nicht randomisiert, eine Therapie im Rahmen der Studie bzw. entsprechend weiter folgende Untersuchungen, erfolgten also nicht.

Bei Auftreten von CINV trotz der genannten antiemetischen Prophylaxe, vorliegender schriftlicher Einwilligung und stattgehabten Screeninguntersuchungen (s.o.) erfolgte die Randomisierung der Patienten entsprechend folgender Stratifikationsmerkmale:

- Hoch-emetogene versus moderat-emetogene Chemotherapie
- Eintägige versus mehrtägige Chemotherapie

In zwei Gruppen (A und B). Es erfolgte die doppelblinde Randomisation in einen

- Kontroll-Therapiearm (A):
 - Metoclopramid 10 mg 3x täglich und Olanzapin-Placebo 1x täglich für 3 Tage und einen
- Experimentellen Therapiearm (B):
 - Olanzapin 10 mg 1x täglich und Metoclopramid-Placebo 3x täglich für 3 Tage

Die Randomisierung erfolgte per validiertem Online-Randomisierungsdienst durch die Prüfarzte im Prüfbüro. Die Studienmedikamente lagen in nummerierten, versiegelten Behältern vor und wurden dem Patienten durch die Pflegekräfte im Rahmen der Routine-Tablettenausgabe ausgehändigt, sodass die doppelte Verblindung gewährleistet werden konnte und eine regelmäßige und reguläre Einnahme erfolgen konnte. Es wurden Notfallrandomisationsumschläge bereitgestellt, die eine Entblindung bei Auftreten von Komplikationen ermöglicht hätten. Es fand eine tägliche Erfragung bzw. Bewertung von Übelkeit und Erbrechen statt. Zum einen in den ersten 24 Stunden nach Chemotherapieapplikation (entsprechend „Tag 1“ bzw. akut auftretender CINV), zum anderen im Zeitraum nach diesen 24 Stunden bis 5 Tage danach (entsprechend >Stunde 24 bis Tag

5 bzw. verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen), sowie Übelkeit und Erbrechen an den Tagen 2, 3, 4 bis 5 nach Applikation der Studienmedikation. Am Tag 4-5 der Studie erfolgten die Abschlussuntersuchungen. Diese umfassten:

- Klinische Untersuchungen (ECOG Performance-Status, Blutdruck, Puls)
- Laboruntersuchung (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Kreatinin, Bilirubin, ALAT, ASAT, Kalium, Magnesium, Blutglukose)
- Ruhe-Elektrokardiogramm
- Erfassung und Dokumentation der bestehenden Übelkeit und/ oder Erbrechen
- Ausfüllen des EORTC-Lebensqualitätsfragebogen durch den Patienten

Trat trotz Applikation von Studienmedikation (Olanzapin versus Metoclopramid) CINV auf, durfte jede weitere beliebige in der klinischen Praxis verfügbare antiemetische Substanz eingesetzt werden. Der Patient wurde in diesem Fall als Therapieversager gewertet. In diesem Fall eingenommene Substanzen wurden dokumentiert.

3.1.5 Datenquellen und Messinstrumente

Den Patienten wurde vor Beginn der CTx ein Tagebuch ausgehändigt, in dem jeden Tag die Symptome Übelkeit und Erbrechen schriftlich abgefragt wurden. Dieses Tagebuch beruhte auf dem MASCC Antiemese-Fragebogen (deutsche Version, 2004) Die subjektive Intensität der Übelkeit konnte mit Hilfe einer visuellen Analogskala, die von 0 (überhaupt keine Übelkeit) bis 10 (stärkste Übelkeit) reichte, notiert werden. Zudem konnte die Häufigkeit des Erbrechens schriftlich festgehalten werden. Eine emetische Episode war definiert als Erbrechen (definiert als Entleerung von Mageninhalt) und/ oder Würgen (definiert als ein unfreiwilliger, nicht produktiver Versuch zu erbrechen), das nicht von mindestens einer Minute Pause unterbrochen ist.

Die Lebensqualität wurde einen Tag vor der CTx, sowie an Tag 4-5 (entsprechend Studienabschluss) mit Hilfe des EORTC QLQ 30-Fragebogens erhoben. Dieser Fragebogen enthält im Ergebnis eine Skala zu Gesamtgesundheitszustand/ -lebensqualität, 5 Funktionsskalen (Multiitemskalen) und 9 Symptomitemskalen (6 Multiitemskalen und 3 Einzelitemskalen). Diese Skalen entsprechen der Erfassung körperlicher Funktion, Rollenfunktion, emotionaler Funktion, kognitiver Funktion, und sozialer Funktion sowie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten. Die Scores wurden anhand der im QLQ-C30 Scoring Manual der EORTC enthaltenen Vorschrift berechnet (Fayers, 2001). Die Skala reicht von 0 bis 100. Auf der einen Seite entspricht ein hoher Score für die Skala des Gesamtgesundheitszustandes/-lebensqualität einem hohen Maß an Lebensqualität, auf der anderen Seite stellt ein hoher Score für die Symptomskalen ein hohes Maß an Symptomen dar. Für die Änderung der Lebensqualität gegenüber der Baseline (Differenzen)

folgt daraus, dass Änderungen für die Symptom-skalen durch negative Differenzen und Verbesserungen der Lebensqualität durch positive Differenzen gekennzeichnet sind.

Alle unerwünschten Ereignisse (Adverse events, AE) wurden entsprechend der Klassifizierung von Toxizitäten des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institutes (NCI) Version 4.0 (veröffentlicht Mai, 2009) in der ärztlichen Dokumentation mit dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA® Version 13.1, deutsch) codiert. Vorrangig war hierbei der schwerste Grad des unerwünschten Ereignisses im Beobachtungszeitraum. Als unerwünschte Ereignisse wurden entsprechend alle unbeabsichtigte Symptome oder Zeichen gewertet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Durchführung der Studienbehandlung standen. Die biometrische Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien der Marin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Für die statistische Auswertung wurde SAS 9.4 (Englisch) verwendet.

3.1.6 Primärer Endpunkt

Als binäres primäres Zielkriterium wurde das klinische Ansprechen (ja/nein) nach 3 Tagen („Studientag 4-5“), das neben kompletter Response (CR) [kein Erbrechen, keine „Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <25 mm (und Reduktion um mindestens 10 mm gegenüber der Baseline)] die klinisch relevante Reduktion der Übelkeit um mindestens 50% auf der visuellen Analogskala enthält, gewählt.

3.1.7 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Zielkriterien waren Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie (NCI-CTC-AE v4.0) binär Grad 3-5 vs. Grad 1-2, Lebensqualität (QL) während der Studie (EORTC-QLQ-c30) sowie die CR (kein Erbrechen, „keine Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <25mm auf der VAS) und die totale Response (TR) (kein Erbrechen, „keine Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <5mm auf der VAS).

3.1.8 Statistische Methoden

Geplant war in der primären Analyse ein Vergleich der klinischen Ansprechraten nach 3 Tagen der beiden Therapiegruppen mittels multipler logistischer Regression in einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse. Der Vergleich der Verträglichkeit/Sicherheit (binär) und der Responderaten zwischen den Gruppen sollte ebenfalls mittels multipler logistischer Regression (adjustiert für die Strata) durchgeführt werden. Die Veränderung der Lebensqualität während der Studie sollte mittels linearer Regression (adjustiert für die Strata) im Gruppenvergleich analysiert werden. Die patientenbezogenen Risikofaktoren (Alter <35 Jahre, weibliches Geschlecht, Schwangerschaftserbrechen, moderater Alkoholgenuss, vorherige Operation des Verdauungstraktes, Einnahme von Opiaten, ängstliche Persönlichkeit, Angst vor der Therapie, ECOG-Status, vorbeste-

hende Übelkeit) für die Intensität von Übelkeit (VAS) am Tag 3 sollten mittels linearer Regression, Inzidenz von Erbrechen und Ansprechen auf die Studienmedikation nach drei Tagen mittels logistischer Regression analysiert werden.

Vorgesehen war eine Fallzahlberechnung für die Phase II-Studie basierend auf einem Vergleich der Ansprechraten in der Olanzapin-Gruppe und der Metoclopramid-Gruppe mittels einem zweiseitigen χ^2 -Test. Die Anzahl der Patienten mit einem Ansprechen auf eine Standardantiemese mit Metoclopramid wurde bei 30% angenommen. Bei einer ähnlichen Rate in der experimentellen Gruppe wäre die Therapie mit Olanzapin als nutzlos betrachtet worden.

Eine Verbesserung der Rate des Ansprechens um absolut 20% auf 50% wäre von wesentlicher klinischer Bedeutung gewertet worden.

Das Risiko die experimentelle Therapie als nicht ausreichend wirksam zu betrachten obwohl die wahre Rate größer als 50% ist, sollte nicht mehr als 40 % betragen. Damit hätte sich eine Power von 60% ergeben. Das Risiko die experimentelle Therapie als effektiv zu betrachten, obwohl die wahre Rate kleiner als 30% ist, sollte 10% betragen.

3.2 Retrospektive Datenanalyse chemotherapeutisch behandelter Patienten im Zeitraum 09/2010 bis 10/2013 der Klinik für Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle/ Saale

3.2.1 Datenmaterial

Entsprechend des Rekrutierungszeitraumes der COMFORT-Studie (09/2010 bis 10/2013) erfolgte eine ergänzende retrospektive Datenanalyse bezüglich stationär behandelter Tumorerkrankungen und den korrespondierend applizierten Chemotherapien. Betrachtet wurden dabei Daten bezüglich aller an einem Malignom erkrankter Patienten, die chemotherapeutisch auf zwei Bettenstationen (Station 10 mit 25 Betten und Station 11 mit 11 Betten) der Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle/Saale behandelt wurden (Station 12 als allogene Transplantationsstation ausgenommen). Ausgewertet wurden dabei rein deskriptiv Häufigkeiten von Tumorentitäten sowie Häufigkeiten der diversen Chemotherapieregime einschließlich ihrer Emetogenitätslevel. Diese wurden unterteilt in hoch-emetogene (HEC), moderat-emetogene (MEC), gering-emetogene (GEC) und minimal-emetogene (MiEC) CTx sowie Hochdosischemotherapien (HD-CTx). Als Quelldaten dienen als Excel-Tabellen vollständig geführte Dokumentationen der Zytostatikaabteilung der Universitätsklinik Halle/Saale über stationär abgeforderte patientenbezogene Chemotherapien. Mit Hilfe von Patientenakten und Arztbriefen der Universitätsklinik Halle/Saale erfolgte die entsprechende Kompletierung der Patientendaten durch Zuordnung der Tumorerkrankungen, Häufigkeiten applizierter Zyklen pro Patient, Emetogenitätslevel entsprechend der verwendeten Chemotherapiekombinationen bzw. Chemotherapieprotokolle sowie Einschluss von Patienten in andere Studien.

Jeder Patient wurde einmalig erfasst, somit liegt eine Querschnittsbeobachtung vor. Als Kennwerte der deskriptiven Analyse wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Range und Standardabweichungen berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte mittels Aufbereitung durch grafische Darstellungen in Form von Balkendiagrammen. Die statistische Ausarbeitung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2013.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der COMFORT-Studie

4.1.1 Randomisierungsverteilung

Im Rekrutierungszeitraum vom 13.09.2010 bis 05.11.2013 wurden 59 Patienten (100%) evaluiert, die für die Teilnahme an der Studie geeignet waren und schriftlich einwilligten. 39 Patienten (66%) entwickelten unter applizierter Chemotherapie weder Übelkeit noch Erbrechen unter der standardisierten maximalen Antiemese und wurden folglich nicht der Randomisation zugeführt (Einschlusskriterien nicht erfüllt). 25 Patienten wurden randomisiert, 13 in Arm A (Kontrolle) und 12 in Arm B (experimentell). 5 der 25 Patienten (einer in Arm A und 4 in Arm B) wurden fälschlicherweise randomisiert (**Abb. 2**). Bei 3 dieser Patienten war eine Fehlfunktion der Netzwerkverbindung des Randomisationsdienstes Ursache einer doppelten Randomisation und 2 Patienten wiesen Ausschlusskriterien nach bereits erfolgter Randomisation auf (Einnahme von Bedarfsantiemese).

Diese sind im Flussdiagramm als Screening failure aufgeführt (**Abb. 2**). So handelte es sich abschließend um 20 auswertbare Patienten ohne Screening failure, 12 in Arm A und 8 in Arm B. Diese bildeten das ITT-Auswertungskollektiv für die Wirksamkeitsanalysen. Bezüglich Sicherheit waren 19 Patienten auswertbar, 1 Patient hat auf Grund von zu starker Übelkeit keine Tablette der Studienmedikation einnehmen können. Bei einer Fallzahl von 20 randomisierten Patienten statt initial geplanter 86 Patienten und einer unausgeglichener Belegung der Schichten konnten logistische und lineare Regression mit Adjustierung für die Strata nicht eingesetzt werden. Tatsächlich wurde für die Analyse des primären Zielkriteriums der zweiseitige exakte Fisher-Test angewendet und als Effektmaß die absolute Risikodifferenz mit exaktem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die sekundären Zielkriterien wurden deskriptiv ausgewertet.

4.1.2 Flussdiagramm (Consort Statement)

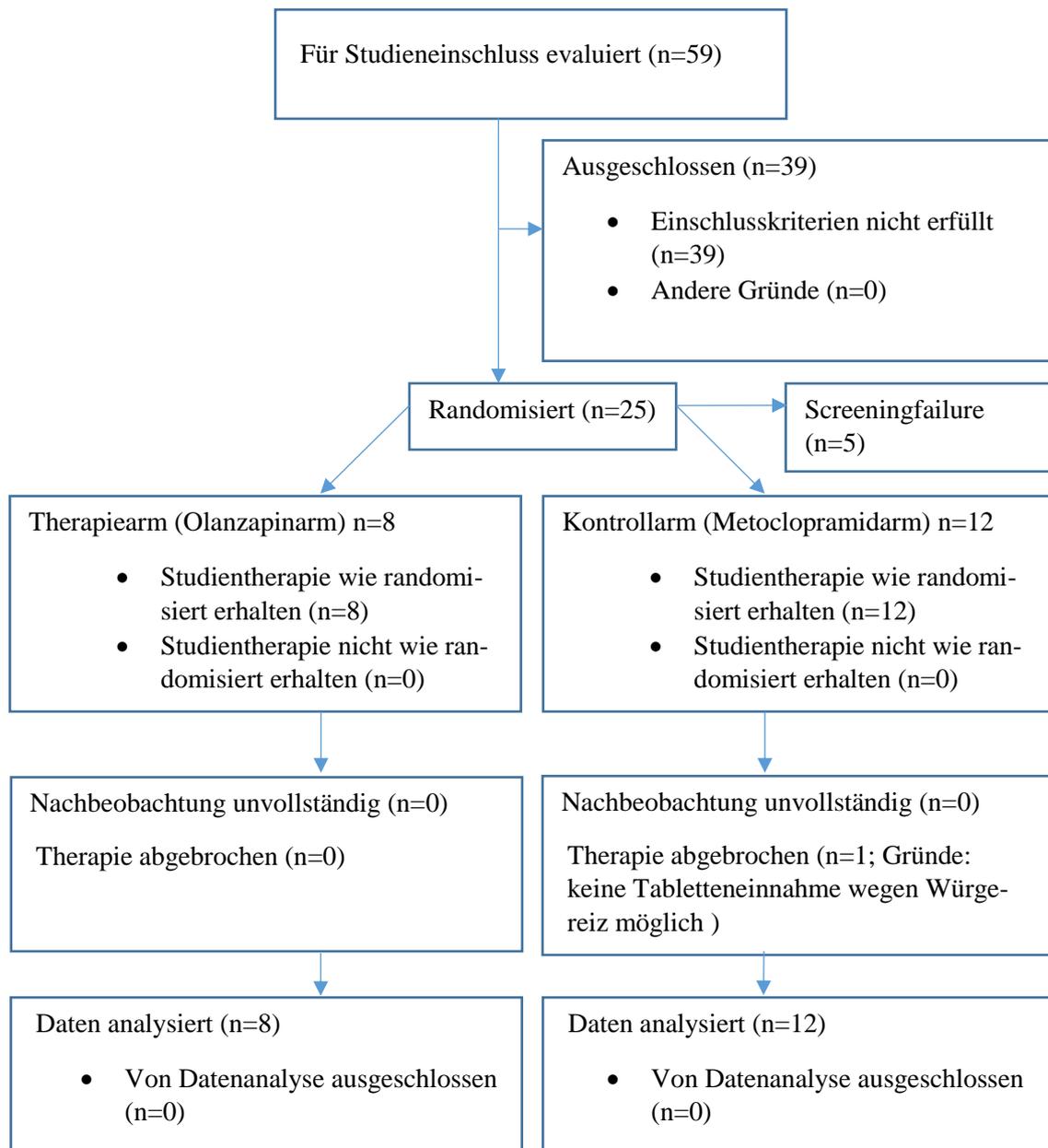


Abbildung 2 Flussdiagramm (Consort statement) der Studienpatienten

4.1.3 Zusammensetzung der Studiengruppe (Allgemeine Patientencharakteristika)

Unter den randomisierten Patienten waren 11 Männer und 9 Frauen im Alter von 21 bis 78 Jahren (Mittel \pm Standardabweichung 48.8 ± 17.3 Jahre) mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen und entsprechend unterschiedlichen CTx. In Arm A (Kontrolle) waren 7 Männer und 5 Frauen mit Altersmittel 48 ± 17.3 Jahre; in Arm B (experimentell) je 4 Männer und Frauen mit Altersmittel 50.0 ± 18.5 Jahre. Die meisten Patienten hatten eine mehrtägige, hoch-emetogene Chemotherapie (6 in Arm A, 5 in Arm B) oder eine mehrtägige, moderat-emetogene Chemotherapie (4 in Arm

A, 2 in Arm B) (**Tab.4**).

Die größte Patientengruppe stellten die Patienten dar, die an einem Sarkom litten (n=4). Die zweitgrößten Patientengruppen waren Patienten, die auf Grund eines Multiplen Myeloms (n=3) eines Keimzelltumors (n=3) und eines Hodgkin-Lymphom (n=3) chemotherapeutisch behandelt wurden. Gefolgt wurden diese Gruppen von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (n=2) und schließlich mit Akuter lymphatischer Leukämie (n=1), Akuter myeloischer Leukämie (n=1), Primären ZNS-Non-Hodgkin-Lymphom (n=1) sowie einer Patientin mit einem Mesotheliom und einer Patientin mit einem Nebennierenkarzinom. Der ECOG-Performance-Status der randomisierten Studienteilnehmer lag im Mittel bei 1,6 (Minimum 1, Maximum 2). Die entsprechenden Patientencharakteristika sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Unter den nicht-randomisierten Patienten waren 16 Frauen und 23 Männer, das mittlere Alter betrug 55,11 Jahre mit einer Range von 57 (Minimum 22 Jahre, Maximum 79 Jahre). Diese Patienten, die nicht randomisiert wurden, erhielten 29 MEC und 10 HEC (**Tab. 4**).

Tabelle 4: Dauer und Emetogenitätslevel der CTx der randomisierten Patienten			
Therapie	n¹-Gesamt	MCP²-Arm (Kontrolle)	OLN³-Arm (experimentell)
HEC⁴ mehrtägig	11	6	5
HEC eintägig	1	0	1
MEC⁵ mehrtägig	6	4	2
MEC eintägig	2	2	0

¹Anzahl, ²Metoclopramid, ³Olanzapin, ⁴hoch-emetogene Chemotherapie, ⁵moderat-emetogene Chemotherapie

Tabelle 5: Patientencharakteristika der randomisierten Studienteilnehmer			
	Gesamt	Metoclopramid-Therapiearm	Olanzapin-Therapiearm
Anzahl der randomisierten Patienten	20	12	8
Alter (Jahre) (Mittelwert Min ¹ .- Max ² ., SD ³)	48,8 21-78 17,3	48 26-74 17,3	50 21-78 18,5
Geschlecht (w ⁴ /m ⁵)	9/11	5/7	4/4
ECOG-Performance-Status			
2	12	8	4
1	8	4	4
Art der Tumorerkrankung			
Multiples Myelom	3	1	2
Keimzelltumor	3	2	1
Non-Hodgkin-Lymphom	2	2	0
Hodgkin Lymphom	3	0	3
Nebennierenkarzinom	1	1	0
Mesotheliom	1	0	1
Sarkom	4	3	1
AML	1	1	0
ALL	1	1	0
PCNSL	1	1	0

¹Minimum, ²Maximum, ³Standardabweichung, ⁴ weiblich, ⁵männlich

4.1.4 Zusammensetzung der Studiengruppe (Risikofaktoren)

Die Erfassung der Risikofaktoren ergab, dass 4 (20%) der Patienten jünger waren (</=) als 35 Jahre. 7 Patienten (35%) gaben einen regelmäßigen moderaten Alkoholkonsum an, 4 der 9 Frauen (44,44% der Frauen) litten anamnestisch unter Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen. 3 Patienten (15%) hatten einen operativen Eingriff des Gastrointestinaltraktes in der Vorgeschichte. Bei einem Patienten (5%) war bereits eine Übelkeit vor CTx vorbestehend. Weitere erhobene Risikofaktoren sind der **Tabelle 6** zu entnehmen.

Tab. 6 Risikofaktoren der randomisierten Studienpatienten			
Risikofaktoren	n¹-Gesamt	MCP²-Arm (Kontrolle)	OLN³-Arm (experimentell)
Stattgehabte gastrointestinale Operation	3	3	0
Moderater Alkoholgenuß	7	5	2
Alter <35 Jahre	4	3	1
Emesis gravidarum	4	3	1
Einnahme von Opiaten	1	1	0
Ängstliche Persönlichkeit	6	3	3
Angst vor Therapie	8	6	2
Vorbestehende Übelkeit	1	0	1
Weibliches Geschlecht	9	5	4

¹Anzahl, ²Metoclopramid, ³Olanzapin,

4.1.5 Chemotherapieprotokolle der randomisierten Studienpatienten und ihre Emetogenität

Unter den randomisierten Studienteilnehmern waren 12 Patienten, die eine HEC erhielten und 8 Patienten, die mit einer MEC behandelt wurden (Tab.7). Die mittlere Chemotherapiezeit aller Regime betrug 3,25 Tage mit einer Range (R) von 7 bzw. einer Standardabweichung (SD) von 1,97.

1) Randomisierte Studienpatienten mit HEC

Bei den HEC-Zyklen im Studienkollektiv handelte es sich um 11 mehrtägige Chemotherapien und eine eintägige Chemotherapie (n= 12). Die durchschnittliche Dauer betrug 3,67 Tage (SD 2,13). Unter den CTx waren dabei 5 Cisplatin-basierte (2 DHAP, Cisplatin/Doxorubicin, Cisplatin/Permetrexet, EDP-M) und 1 Darcabacin-basierte Chemotherapien (MAID), 1 Dactinomycin-basierte Therapie (CWS) sowie 2 CTx nach dem BEACOPP-eskaliert-Schema und somit Procarbazine-enthaltend und 3 HD-CTx (HD-P-ICE). Von den 12 Patienten, die eine hoch-emetogene Chemotherapie erhielten, wurden 6 in den Olanzapin-Therapiearm (n=6) und 6 in den Metoclopramid-Therapiearm (n=6) randomisiert.

2) Randomisierte Studienpatienten mit MEC

In der Studiengruppe, die eine MEC erhielten, wurden insgesamt 8 Studienpatienten untersucht (n=8). Es wurden 6 mehrtägige und 2 eintägige CTx appliziert. Die durchschnittliche Dauer betrug 2,63 Tage (SD 1,49). Bei den MEC handelte es sich um eine Carboplatin-enthaltende Therapie (R-ICE-Standard), sowie eine hochdosierte Methotrexat-, zwei hoch-dosierte Melphalan-Therapien, eine Etoposid-, eine Daunorubicin-, eine Doxorubicin- und eine Idarubicin-enthaltende Therapie. Unter den 8 Patienten, die eine MEC erhielten, wurden 6 in den Olanzapin-Therapiearm und 2 in den Metoclopramid-Therapiearm randomisiert (Tab. 7).

Tabelle 7: Übersicht der Chemotherapie-Protokolle der randomisierten Studienpatienten			
	HEC n=12	MEC n=8	Dauer der Therapie (in Tagen)
Chemotherapie-Schema	n	n	n
BEACOPP-II-gesteigert	2	-	8
Cisplatin/Doxorubicin	1	-	4
Cisplatin/Pemetrexed	1	-	1
CWS (Dactinomycin/Ifosphamid)	1	-	2
DHAP ¹	2	-	2
EDP-M (Eto ¹⁰ , Doxo ⁵ /Cisplatin)	1	-	4
HD-P-ICE ²	3	-	3
MAID (Darcabz. ³ /Ifo. ⁴ /Doxo. ⁵)	1	-	4
Ifosphamid/Doxorubicin	-	1	1
FLAG-IDA ⁶	-	1	5
Dauno ⁷ /Peg-Asp. ⁸ /VCR ⁹	-	1	5
HD-Melphalan	-	2	2
HD-MTX	-	1	1
R-ICE-Standard	-	1	2
IEV-Stammzellmob. ¹¹	-	1	3
Durchschnittliche Chemotherapiedauer in Tagen	3,67 (SD 2,13)	2,63 (SD 1,49)	3,25 (SD1,97)

¹Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ²Hochdosis-Therapie mit Paclitaxel-Ifosphamid, Carboplatin, Etoposid; ³Darcabazin; ⁴Ifosphamid; ⁵Doxorubicin; ⁶Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin; ⁷Daunorubicin; ⁸Pegylierte Asparaginase; ⁹Vincristin, Etoposid, ¹¹Stammzellmobilisierung mit Etoposid, Epirubicin und Ifosphamid

4.1.6 Primärer Endpunkt: Therapieansprechen (Komplette Response)

In der ITT-Analyse zeigten in Arm B (experimentell) alle 8 Patienten (100%) klinisches Ansprechen nach drei Tagen der Studienmedikamenteneinnahme, in Arm A (Kontrolle) 6 von 12 Patienten (50%) (**Tab. 8**). Die absolute Risikodifferenz betrug somit 50% mit einem exakten 95%-Konfidenzintervall von 3.5 bis 84.3% (**Tab. 9**). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau ($p=0.042$, exakter, zweiseitiger Fisher-Test, ITT $n=20$).

Tab.8: Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen

Therapiearm	Ja (n (%))	Nein (n (%))	Total (n (%))
Arm B experimentell	8 (100%)	0	8 (100%)
Arm A Kontrolle	6 (50%)	6(50%)	12 (100%)
Total	14 (70%)	6 (30%)	20 (100%)

ITT $n=20$, $p=0,042$, exakter Fisher-Test (2-seitig)

Tab. 9: Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen; Absolutes Risiko

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen	n
Arm B experimentell	1.000	[0.631,1.000]	8	8
Arm A Kontrolle	0.500	[0.211,0.789]	6	12
Differenz Arm B - Arm A	0.500	[0.035,0.843]	.	.

Die Ansprechraten bezüglich des primären Endpunktes sind graphisch in der **Abbildung 3** dargestellt:

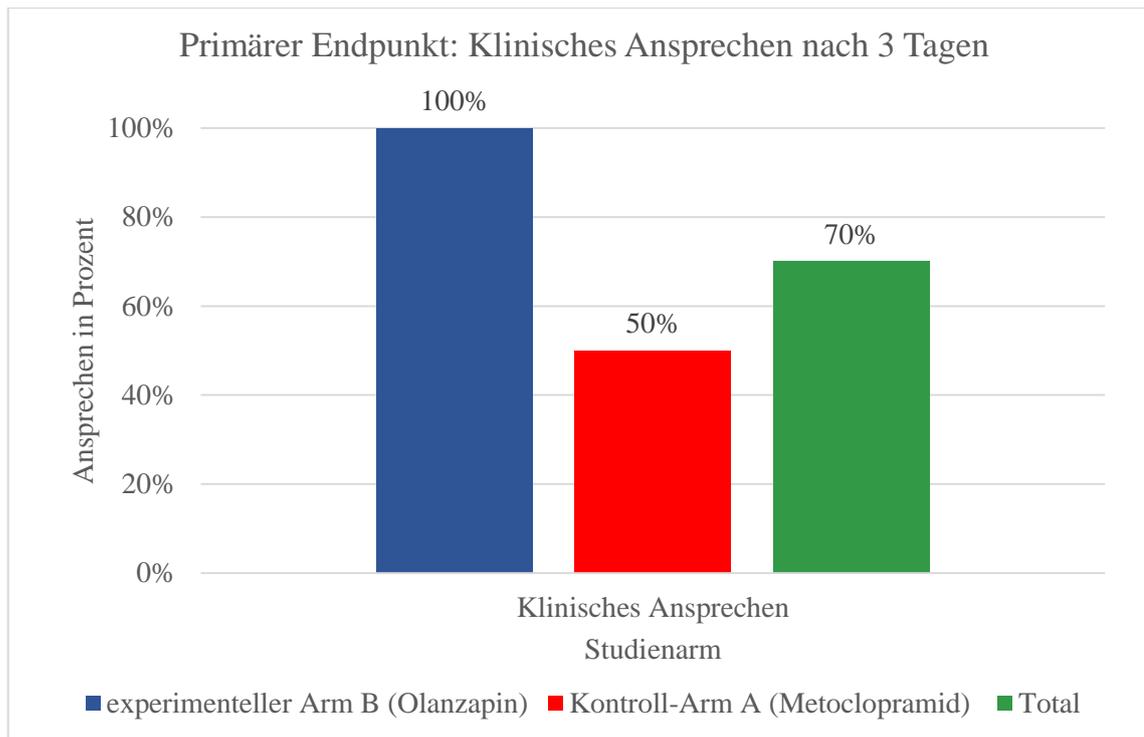


Abbildung 3: Übersicht über das klinische Ansprechen nach 3 Tagen (Primärer Endpunkt) der Studienarme (in Prozent)

4.1.7 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit wurden komplette und totale Response nach drei Tagen sowie die Änderung der Lebensqualität gegenüber der Baseline (siehe Punkt 4.1.8.) und Verträglichkeit (siehe Punkt 4.1.9.) der Therapie ausgewertet.

1) **Komplette Response**

Eine Komplette Response nach 3 Tagen erreichten 6 von 8 Patienten (75%) in Arm B (experimentell) und 5 von 12 Patienten (41,7%) in Arm A (Kontrolle). Die absolute Risikodifferenz war 33.3% mit exaktem 95%-CI von -13.6 bis 70.9% (**Tab. 10 und Tab.11**).

Tab.10: Komplette Response; ITT n=20

Therapiearm	Ja (n (%))	Nein (n (%))	Total (n (%))
Arm B experimentell	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
Arm A Kontrolle	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12 (100%)
Total	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)

Tab.11: Komplette Response; Absolutes Risiko; ITT n=20

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Komplette Response	N
Arm B experimentell	0.750	[0.349,0.968]	6	8
Arm A Kontrolle	0.417	[0.152,0.723]	5	12
Differenz Arm B - Arm A	0.333	[-0.136,0.709]	.	.

- 2) **Totale Response:** Eine Totale Response erreichten 4 von 12 Patienten (33,3%) in Arm A (Kontrolle) und 5 von 8 Patienten (62,5%) in Arm B (Therapie). Die absolute Risikodifferenz lag hier bei 29,2% mit exaktem CI von -17,6 bis 67,6%. Die Null wurde in beiden Fällen durch die Konfidenzintervalle für die Response überdeckt (**Tab. 12 und Tab. 13**).

Tab.12: Totale Response, ITT n=20

Therapiearm	Ja (n (%))	Nein (n (%))	Total (n (%))
Arm B experimentell	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)
Arm A Kontrolle	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100%)
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)

Tab.13: Totale Response; Absolutes Risiko; ITT n=20

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Totale Response	N
Arm B experimentell	0.625	[0.245,0.915]	5	8
Arm A Kontrolle	0.333	[0.099,0.651]	4	12
Differenz Arm B - Arm A	0.292	[-0.176,0.676]	.	.

Die Ansprechraten bezüglich der sekundären Endpunkte Komplette Response und Totale Response sind graphisch in der **Abbildung 4** dargestellt:

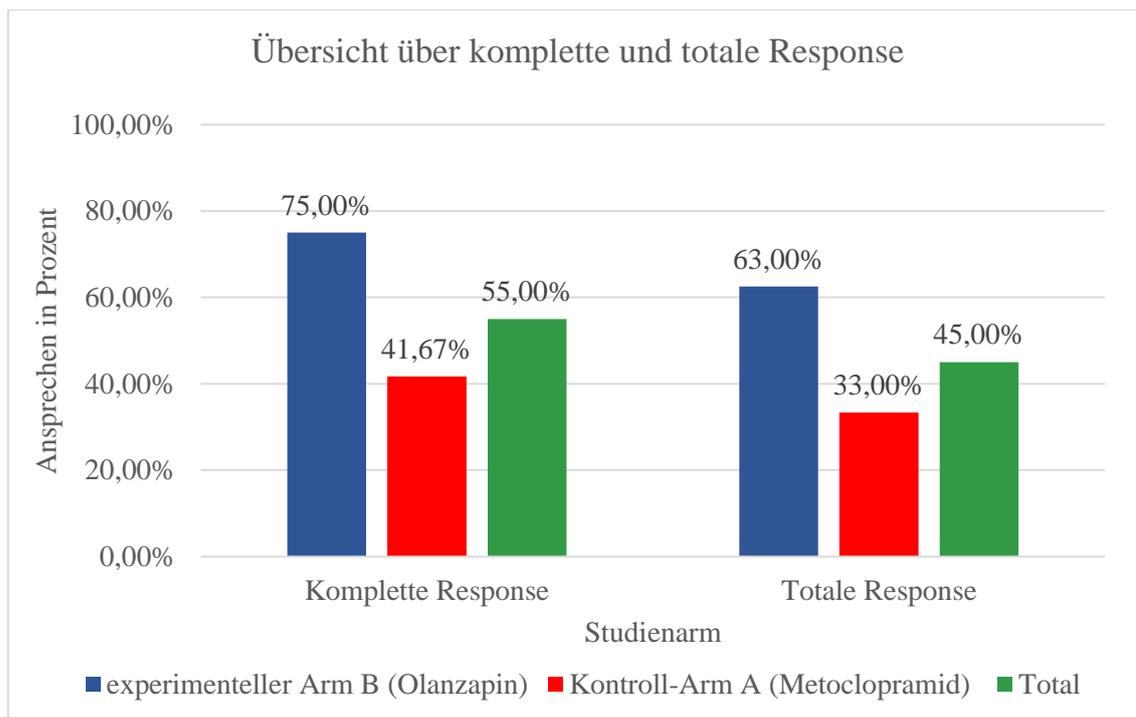


Abbildung 4: Übersicht über Komplette und Totale Response (Sekundäre Endpunkte) der Studienarme (in Prozent)

4.1.8 Baselineuntersuchungen (Übelkeit und Erbrechen)

1) Übelkeit auf der VAS Tag 1 (vor Studienmedikamenteneinnahme)

Die im Rahmen der Baselineuntersuchungen (entsprechend des 1. Tages mit Durchbruch-übelkeit/-Erbrechen) gemessene Übelkeit auf der VAS lag im Mittel bei $6,33 \pm 1,92$ cm in Arm A und $7,06 \pm 1,97$ cm in Arm B (**Tab.14**).

Tab.14: Baseline VAS-Werte (entsprechend des 1. Tages mit Durchbruch-CINV)

	Arm B experimentell (n=8)	Arm A Kontrolle (n=12)	Total (n=20)
Mittelwert	7,06 cm	6,33 cm	6,63 cm
SD	1,97 cm	1,92 cm	1,93 cm
Minimum	3 cm	3 cm	3 cm
Maximum	9 cm	10 cm	10 cm

2) Akute und verzögerte chemotherapie-induzierte Übelkeit (CIN) während der Studie

Die Auswertung der Tagebücher ergab, dass im ITT-Gesamtkollektiv im Mittel die höchsten

Werte auf der VAS für chemotherapie-induzierte Übelkeit (CIN) in der verzögerten Phase der CINV vermerkt wurden (MW 5,88 auf VAS; SD 2,32). Der Mittelwert der akuten Übelkeit waren hingegen deutlich kleiner (MW 3,33 auf VAS; SD 3,68) (n Total, Tabelle 15).

In der Einzelanalyse von experimentellem Arm und Kontrollarm waren die Werte jeweils ähnlich. Im experimentellen Arm lag der MW der akuten Übelkeit bei 2,56 auf der VAS (SD 3,46; R 9), der verzögerten Übelkeit mit 5,94 auf der VAS (SD 3,34; R 0). Im Kontrollarm lag der MW der akuten Übelkeit bei 3,83 auf der VAS (SD 3,88; R 10), der verzögerten Übelkeit bei 5,83 auf der VAS (SD 1,47; R 5) (**Tab 15**).

Tab. 15: Akute und verzögerte chemotherapie-induzierte Übelkeit (CIN) (VAS)

	VAS [cm]	n ¹	MW ²	SD	Min	Q1 ³	M ⁴	Q3 ⁵	Max
Arm A (Kontrolle)	Akute CIN	12	3,83	3,88	0,00	0,00	3,50	7,50	10,00
	Verzögerte CIN	12	5,83	1,47	3,00	5,00	6,00	7,00	8,00
Arm B exp.⁶	Akute CIN	8	2,56	3,46	0,00	0,00	1,00	4,75	9,00
	Verzögerte CIN	8	5,94	3,34	0,00	3,75	7,50	8,00	9,00
Total	Akute CIN	20	3,33	3,68	0,00	0,00	2,00	6,75	10,00
	Verzögerte CIN	20	5,88	2,32	0,00	5,00	6,50	7,50	9,00

¹Anzahl, ²Mittelwert, ³Unteres Quartil, ⁴Median, ⁵Oberes Quartil, ⁶experimentell; **ITT n=20**

3) Akutes und verzögertes chemotherapie-induziertes Erbrechen (CIV) während der Studie

Akutes Erbrechen entwickelten insgesamt 15% (n=3) der Patienten, Erbrechen in der verzögerten Phase trat bei 20% (n=4) der Patienten auf (**Tab. 16**). Dies verteilte sich auf beide Arme wie folgt: In Arm B erlitt kein Patient akutes Erbrechen und 3 Patienten entwickelten verzögertes Erbrechen. In Arm A entwickelten 3 Patienten akutes Erbrechen und 1 Patient Erbrechen in der verzögerten Phase.

Tab. 16: chemotherapie-induziertes Erbrechen (CIV)			
	Arm A Kontrolle n=12	Arm B exp.¹ n=8	Total n=20
	(Ja / Nein)	(Ja/Nein)	(Ja/Nein)
Erbrechen (CIV)			
Akutes CIV	3 / 9	0 / 8	3 / 17
Verzögertes CIV	1 / 11	3 / 5	4 / 16
Tag 2	3 / 9	1 / 7	4 / 16
Tag 3	3 / 9	0 / 8	3 / 17
Tag 4-5	3 / 8*	0 / 8	3 / 16*

¹experimentell, *Tag4-5 bei 1 Patient in Arm A ohne Angaben (n missing =1); ITT n=20

4) Übelkeit und Erbrechen nach Studienmedikamenteneinnahme

Deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich hingegen nach Einnahme der Studienmedikamente.

So sank der MW der Übelkeit bereits nach einem Tag der Medikamenteneinnahme im Olanzapin-Arm auf 0,63 auf der VAS (SD=0,52, R=1) mit einem Maximum von 1 auf der VAS. 7 von 8 Patienten (87%) waren dabei ohne Erbrechen.

Dem gegenüber lag der MW der Kontrollgruppe am zweiten Tag noch deutlich erhöht bei 4,33 auf der VAS (SD=2,53, R=8) mit einem Maximum von 8 auf der VAS. 9 von 12 Patienten (75%) erlitten kein Erbrechen.

In ähnlicher divergenter Tendenz verhielten sich die Werte an Tag 3 bis 5 nach Studienmedikamenteneinnahme. Die Werte sind in der **Tabelle 17** dargestellt.

Tab. 17: CIN (VAS in cm) im Verlauf der Studienmedikamenteneinnahme, ITT n=20

Arm	Tag x n.ME¹	n	nmiss²	MW	SD	Min	Q1³	M⁴	Q3⁵	Max
A	Baseline	12	0	6,33	1,92	3				10,0
	Tag 2	12	0	4,33	2,53	0,0	3,50	4,00	6,50	8,0
	Tag 3	12	0	3,67	3,23	0,0	0,50	3,50	5,50	10,0
	Tag 4-5	11	1	3,41	3,34	0,0	0,00	4,00	5,00	10,0
B	Baseline	8	0	7,06	1,97	3,0				9,0
	Tag 2	8	0	0,63	0,52	0,0	0,00	1,00	1,00	1,0
	Tag 3	8	0	0,56	1,12	0,0	0,00	0,00	0,75	3,0
	Tag 4-5	8	0	0,25	0,71	0,0	0,00	0,00	0,00	2,0
Total	Baseline	20	0	6,63	1,93	3,0				10,0
	Tag 2	20	0	2,85	2,70	0,0	0,50	2,00	4,50	8,0
	Tag 3	20	0	2,43	2,99	0,0	0,00	1,25	4,00	10,0
	Tag 4-5	19	1	2,08	2,99	0,0	0,00	0,00	4,50	10,0

¹nach Medikamenteneinnahme, ²Anzahl nicht auswertbarer Patienten, ³unteres Quartil, ⁴Median, ⁵ oberes Quartil

5) Studientherapieabbrüche bei refraktärer CINV unter Studienmedikamenteneinnahme

Bei einem Drittel der Patienten (3 Männer, eine Frau) in der Kontrollgruppe wurde die Studienmedikamenteneinnahme vorzeitig abgebrochen: 2 Patienten erhielten nach 2 Tagen der Metoclopramid-Einnahme auf Grund anhaltender bzw. progredienter Übelkeit eine zusätzliche Rescuemedikation. 2 weitere Patienten brachen auf Grund von anhaltendem Erbrechen die Studienmedikamenteneinnahme 1 bzw. 2 Tage vorzeitig ab und erhielten ebenfalls eine medikamentöse Rescuetherapie.

Im experimentellen Arm gab es einen vorzeitigen Abbruch (weibliche Patientin) am zweiten Tag der Olanzapingabe mit Applikation zusätzlicher Rescuemedikation. Eine weitere Patientin erhielt trotz protokollgemäßer vollständiger Medikamenteneinnahme Rescuemedikation auf Grund anhaltender Übelkeit.

4.1.9 Lebensqualität während der Studie

Die EORTC QLQ-C30- Fragebögen (siehe 3.1.5.) wurden von den Patienten an Tag 1 entsprechend der Baseline und an Tag4-5 entsprechend der Abschlussuntersuchung zur Ermittlung der Lebensqualität während der Studie ausgefüllt. Im Mittel gab es kaum Unterschiede zwischen den Gruppen für die QL- und die Funktionsskalen sowie die meisten Symptomskalen; dies betraf auch Übelkeit und Erbrechen.

Unterschiede fanden sich hingegen bei den Skalen Appetit und Müdigkeit, die sich in Arm B (experimentell) im Mittel weniger stark verschlechterten als in Arm A (Kontrolle) und bei der

Schmerzskala, wo sich die Schmerzen in Arm A (Kontrolle) im Mittel etwas verringerten im Gegensatz zu Arm B (experimentell). Jedoch überdeckten alle Konfidenzintervalle die Null (**Tab 18.**).

Tab. 18: Änderung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), ITT n=20

Skala	Arm A Kontrolle		Arm B experimentell		Differenz (Arm B - Arm A)	
	n	nmiss ¹	n	nmiss ¹	MW ²	[95% CI ³]
Gesamtgesundheitszustand/-lebensqualität	10	2	8	0	0.6	[-7.2,8.5]
Körperliche Funktion	10	2	8	0	-1.3	[-12.4,9.7]
Rollenfunktion	10	2	8	0	8.8	[-0.9,18.4]
Emotionale Funktion	10	2	8	0	-1.9	[-14.0,10.3]
Kognitive Funktion	10	2	8	0	-5.4	[-12.0,1.2]
Soziale Funktion	10	2	8	0	3.3	[-4.6,11.3]
Müdigkeit	10	2	8	0	-11.7	[-28.2,4.9]
Übelkeit / Erbrechen	10	2	8	0	-2.5	[-22.3,17.3]
Schmerzen	10	2	8	0	12.1	[-4.3,28.5]
Dyspnoe	10	2	8	0	3.3	[-4.6,11.3]
Schlafstörungen	10	2	8	0	-8.3	[-28.9,12.2]
Appetitverlust	10	2	8	0	-19.2	[-53.7,15.4]
Obstipation	10	2	8	0	-9.2	[-28.4,10.1]
Diarrhoe	10	2	8	0	6.7	[-9.2,22.6]
Finanzielle Schwierigkeiten	10	2	8	0	0	

¹fehlender Wert, ²Mittelwert, ³Konfidenzintervall

4.1.10 Verträglichkeit und Sicherheit während der Therapie

Das Safety-Auswertungskollektiv umfasste 19 Patienten (11 in Arm A, 8 in Arm B). 1 Patient brach die Tabletteneinnahme ab der ersten Tablette bei zu starkem Würgereiz ab und konnte deshalb bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit nicht ausgewertet werden. Es traten 5 unerwünschte Ereignisse (AEs) bei 3 Patienten auf. Bei einer Patientin in Arm A (Kontrolle) handelte es sich um ein Leberabszess mit Schmerzen Schweregrad 2 und eine konsekutive neutropenische Sepsis Grad 5. Da diese Patientin an der neutropenen Sepsis verstarb, war dies als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu werten, ohne dass ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation hergestellt wurde. In Arm B (experimentell) traten sowohl eine Neutropenie Grad 4 und sowie

eine Anämie Grad 3 auf. Bei allen Ereignissen handelte es sich um Malignom- bzw. Chemotherapie-assoziierte Ereignisse (Tab.19). Mild ausgeprägte Ereignisse (leichter Schwindel und Obstipation) wurden bei jeweils einem Patienten im experimentellen Arm dokumentiert. Eine Entblindung wurde im Studienverlauf nicht vorgenommen.

Tab.19: Unerwünschte Ereignisse

Arm	Alter (Jahre)	Geschlecht	AE	CTC-Grad	Kausalität	Ergebnis	SAE
A	26	M	Anämie	Grad 3	keine	anhaltend	Nein
			Neutropenie	Grad 4	keine	genesend	Nein
	42	F	Sepsis in Neutropenie	Grad 5	keine	verstorben	Ja
			Schmerzen durch Leberabszess	Grad 2	keine	verstorben	Nein
B	56	M	Neutropenie	Grad 4	keine	abgeklungen	Nein

4.2 Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse chemotherapeutisch behandelter Patienten im Zeitraum 09/2010 bis 10/2013 der Klinik für Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Halle/ Saale

Um den Hintergrund der Rekrutierungsproblematik und Durchführung der COMFORT-Studie zu beleuchten, wurde eine retrospektive Datenanalyse vorgenommen. Es wurden chemotherapeutisch behandelte Tumorentitäten, sowie entsprechende Chemotherapieprotokolle retrospektiv systematisch ausgewertet. Stationäre behandelte Patienten ohne chemotherapeutische Behandlung flossen in die Auswertung nicht ein.

4.2.1 Stationär chemotherapeutisch behandelten Tumorerkrankungen zwischen 09/2010 und 10/2013 der Hämatologie/Onkologie Universitätsklinik Halle/ Saale

Zwischen 09/2010 und 10/2013 wurden auf den Bettenstationen 10 (25 Betten) und 11 (11 Betten) 566 Patienten stationär chemotherapeutisch behandelt. Davon litten 325 Patienten an einer hämatologischen malignen Erkrankung und 241 Patienten wiesen solide Tumore auf. Das größte Patientenkollektiv war dabei mit 162 behandelten Patienten den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuschreiben, gefolgt von Patienten mit Akuter myeloischer Leukämie (66 Patienten), Multiplen Myelom (60 Patienten) und Patienten, die auf Grund eines Sarkom therapiert wurden (44 Patienten). Die Verteilungen sind im Folgenden dargestellt (**Tab. 20 und 21, Abb. 5**).

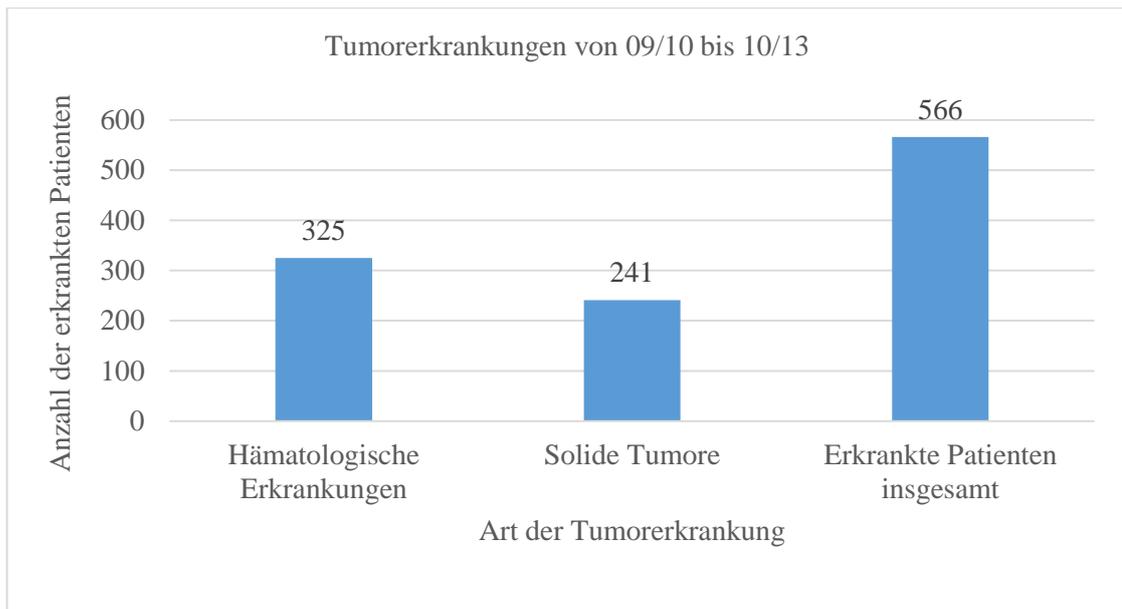


Abbildung 5: Tumorerkrankungen, die zwischen 09/10 und 10/13 auf den hämatologisch/ onkologischen Stationen 10 und 11 der Universitätsklinik Halle/Saale chemotherapeutisch behandelt wurden

Tab. 20: Anzahl der hämatologischen Erkrankungen mit CTx auf Station 10/11 (09/10 bis 10/13)

Hämatologische Erkrankungen (Art)	Erkrankte Patienten
NHL	162
AML	66
Multiples Myelom	60
ALL	18
Morbus Hodgkin	17
Andere	2
Patienten mit hämatologischen Erkrankungen insgesamt	325

Die größte Gruppe unter den chemotherapeutisch behandelten Patienten mit soliden Tumoren bildeten die, die unter einem Sarkom litten das größte Kollektiv (n=44), gefolgt von Keimzelltumoren und Patienten mit CUP-Syndrom (**Tab.21**).

Tab. 21: Anzahl der soliden Tumore mit CTx auf Station 10/11 (09/10 bis 10/13)

Solider Tumor (Art)	Anzahl der erkrankten Patienten
Sarkome	44
Keimzelltumor	35
CUP	35
Kolorektale Karzinome	21
HNO-Tumore	20
Bronchial-Ca ¹	10
Magen-Ca	10
Tumor der ableitenden Harnwege	9
Neuroendokrine Neoplasien	9
Mamma-Ca	8
Endokrine Neoplasien	8
Maligne Melanome	7
Hirntumore WHO III° und IV°	6
Mesotheliom	4
Prostata-Ca	4
Gynäkologische Tumore	3
Ösophagus-Ca	3
Pankreas-Ca	2
Thymom/Thymus-Ca	2
Gallengangs-Ca	1
Patienten mit soliden Tumoren insgesamt	241

¹Karzinom

4.2.2 Angewandte Chemotherapien und ihre Emetogenitätslevel zwischen 09/2010 und 10/2013 der Hämatologie/Onkologie Universitätsklinik Halle/ Saale

In besagtem Zeitraum wurden verteilt auf das Patientenkollektiv von 566 Patienten insgesamt 1661 Chemotherapiezyklen unterschiedlicher Zusammensetzung und Dauer appliziert. Durchschnittlich erhielten die Patienten somit 3 Zyklen (2,94 Zyklen pro Patient) mit einer Range von 14 Tagen bezogen auf die Zykluslänge (**Tab. 22**).

Tab. 22: Übersicht über Patienten und stationär applizierte Chemotherapien (09/10 bis 10/13)			
Patienten	Chemotherapiezyklen insgesamt	CTx-Zyklen pro Patient (Durchschnitt)	Range
566	1661	2,94	14 (1-15)

Entsprechend der vier Emetogenitätsgruppen (Roila et al., 2006) erfolgte die Einteilung der einzelnen Chemotherapiezyklen in HEC, MEC, GEC und MiEC sowie Hochdosischemotherapien. Hier wurde ein deutliches Überwiegen der moderat emetogenen Chemotherapien (MEC, 1144 Zyklen, 68,87%) im Vergleich zu den hoch-emetogenen Chemotherapien (HEC, 204 Zyklen, 12,3%) ersichtlich (**Abb. 6**).

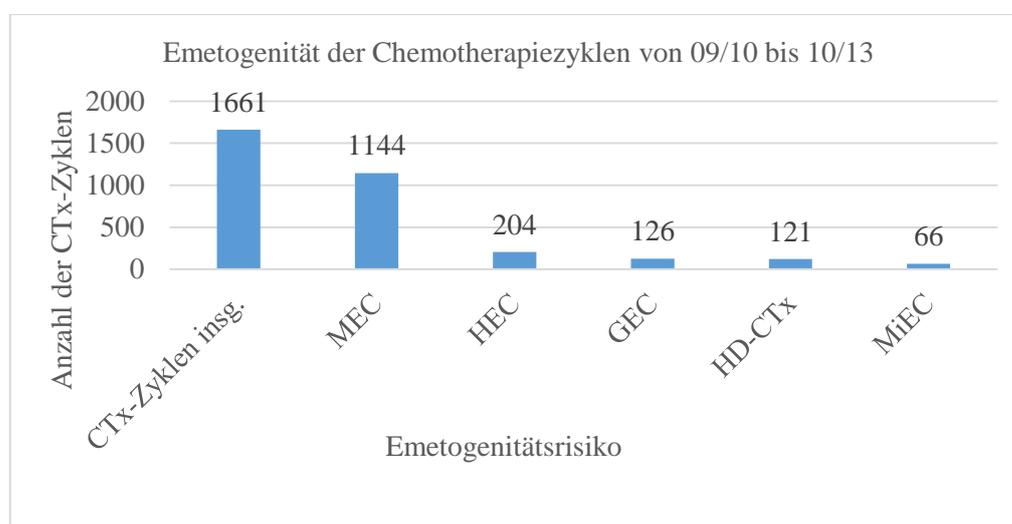


Abbildung 6: Emetogenitätslevel der stationär applizierten Chemotherapiezyklen zwischen 09/10 und 10/13

1) Hoch-emetogene Chemotherapien

Führend unter den HEC-Zyklen waren Cisplatin-basierte Therapien (106 Zyklen, 52% der HEC-Therapien) (**Tab. 23 und Abb. 7**). Dabei stellten CTx nach dem PEB-Schema (24 Zyklen, 22,6% der cisplatin-haltigen Therapien; Cisplatin, Etoposid, Bleomycin), Cisplatin in der Kombination mit Permetrexed (20 Zyklen, 18,7% der cisplatin-haltigen Therapien) und R- DHAP (16 Zyklen, 15,1% der cisplatin-haltigen Therapien; Rituximab- Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) die am häufigsten applizierten HEC-Zyklen dar. Dies spiegelt den hohen Anteil an Keimzelltumoren, Lungenkarzinomen und Lymphomen, die in diesem Zeitraum stationär behandelt worden, wieder.

Tab. 23: stationäre HEC-CTx-Protokolle zwischen 09/ 10 und 10/ 13

HEC-Protokolle	Anzahl der CTx-Zyklen
HEC-Ctx-Prot. insgesamt	204
Cisplatin-basiert	106
Cyclophosphamid-basiert	33
MAID ¹	32
CWS (Dactinomycin/Ifosphamid)	9
Dacarbazin-basiert	6
ABVD ²	5
Carmustin(+/- Thiotepa)	6
EDP-M ³	4
I2-VAD ⁴	3

¹Mesna, Ifosphamid, Dacarbazin, Doxorubicin;²Vinblastin, Adriamycin, Dacarbazin, Bleomycin;³Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin, Mitotane;⁴Dactinomycin, Ifosphamid, Vincristin, Dexamethason

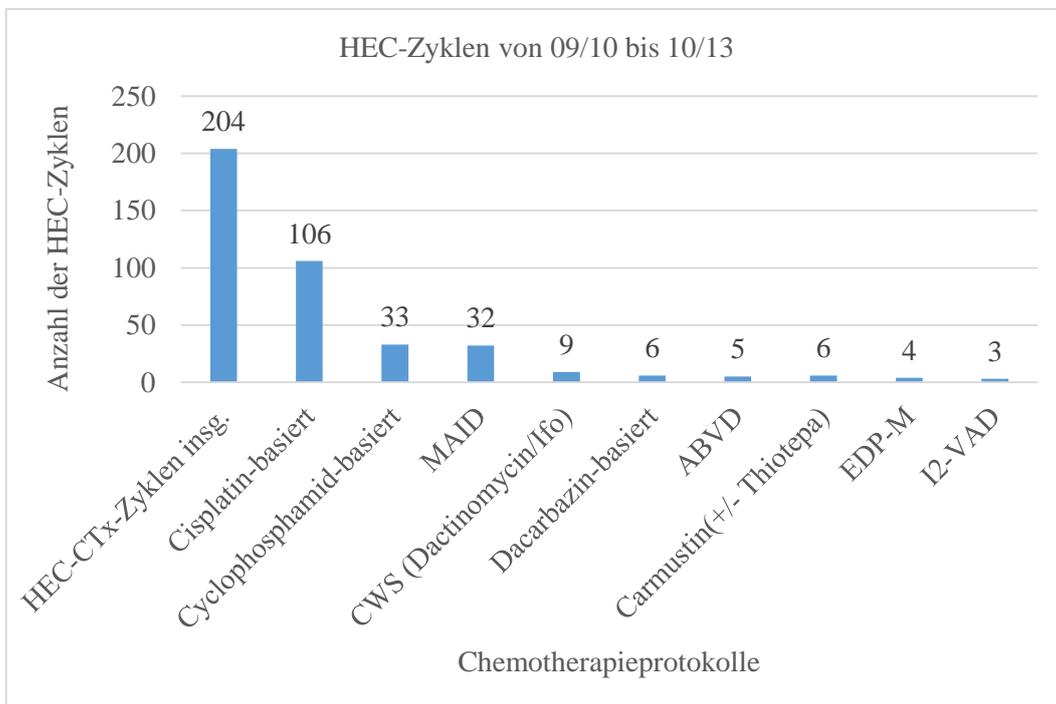


Abbildung 7: Anteile der HEC-Zyklen der stationär applizierten Chemotherapiezyklen zwischen 09/10 und 10/13

In **Tabelle 24** und **Abbildung 8** sind die cisplatin-haltigen Chemotherapien aufgeschlüsselt dargestellt:

Tab. 24: stationäre Cispl.-bas. CTx-Protokolle zwischen 09/10 und 10/13	
Cisplatin-basierte Chemotherapieprotokolle	Anzahl der Chemotherapiezyklen
Gesamtergebnis	106
PEB	24
Cisplatin/Pem	20
DHAP(+/- Rituximab)	16
PEI	9
Cispl./5-FU/Cetuximab	7
Andere Cisplatin-Kombinationen	30

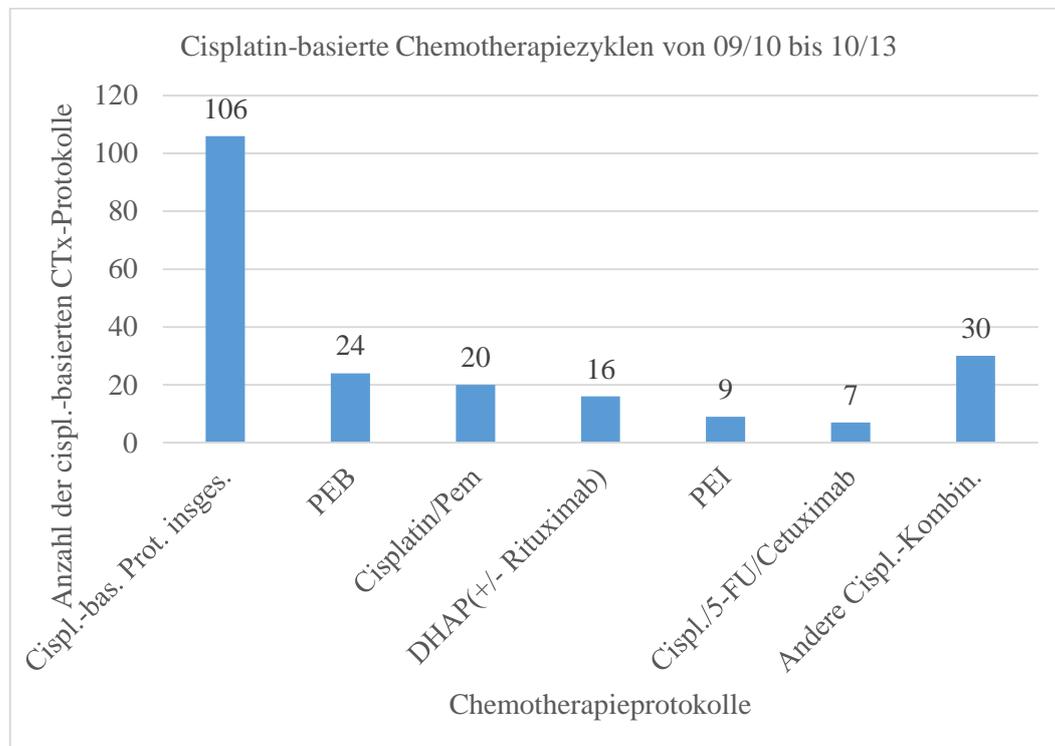


Abbildung 8: Cisplatin-basierte Chemotherapien der stationär applizierten Chemotherapiezyklen zwischen 09/10 und 10/13

2) Moderat-emetogene Chemotherapien

Unter den MEC bildeten die carboplatin-basierten CTx den größten Anteil mit 290 (25,35%) applizierten Zyklen im beschriebenen Zeitraum (**Tab. 25 und Abb. 9**). Gefolgt wurden diese durch R-CHOP-Therapien (157 Zyklen, 13,72%), Cyclophosphamid-basierten Therapien (111 Zyklen 9,7%) und Oxaliplatin-basierten Therapien (103 Zyklen, 9%).

Tab. 25: stationäre MEC-CTx-Protokolle zwischen 09/10 und 10/13

MEC-CTx-Protokolle	Anzahl der CTx-Zyklen
MEC-CTx-Zyklen insgesamt	1144
Carboplatin-basiert	290
CHOP+Rituximab	157
Cyclophosphamid-basiert	111
Oxaliplatin-basiert	103
HD-MTX	84
Ifo+Anthrazyklin	53
DA	47
Bendamustin (+/- Rituximab)	31
IEV-Stammzellmob.	30
HD-Cytarabin	23
HD-Cytarabin/Mitoxantron	23
Cytarabin/Mitoxantron	20
Andere	172

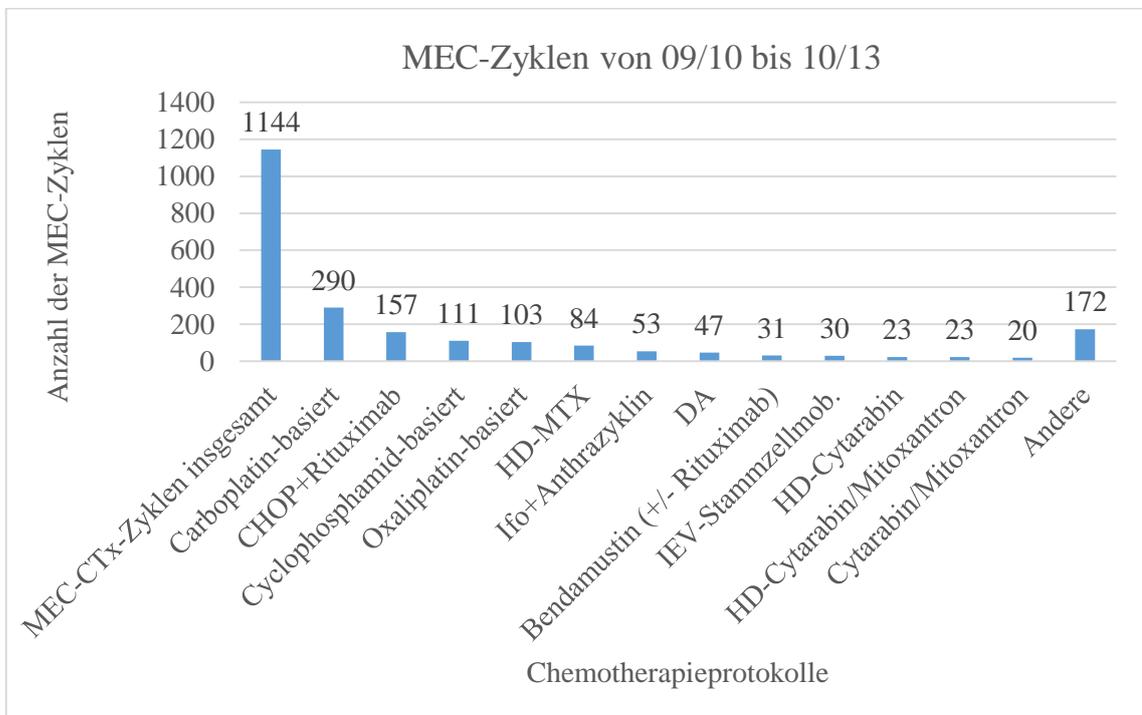


Abbildung 9: Anteile der MEC-Zyklen der stationär applizierten CTx zwischen 09/10 und 10/13

Unter den carboplatin-basierten Therapien wiederum waren sowohl die Anzahl an HD-P-ICE-Zyklen als auch P-ICE-Standard-Zyklen mit jeweils 80 (je 27,6% der carboplatin-haltigen CTx) applizierten Zyklen führend. Die carboplatin-basierten Chemotherapien sind auf Grund ihrer Quantität im Folgenden aufgelistet (**Tab. 26 und Abb 10**):

Tab. 26 stationäre carboplatin-basierte Protokolle zwischen 09/10 und 10/13	
Carboplatin-basiert	Anzahl der Chemotherapie-Zyklen
Carboplatin-basierte Protokolle insgesamt	370
HD-P-ICE	80
P-ICE-Standard	80
Carbopl./Paclitax. (+/- Bevacizumab)	76
ICE (+/- Rituximab)	63
Carbopl./Eto	49
Carbopl./Gemcit.	10
Carbopl./Docetax.	6
Carbopl./Pem	2
CEB (Carbo/Eto/Bleo)	2
Carbopl./Topotecan	1
CEV (Carbo/Eto/Vcr)	1

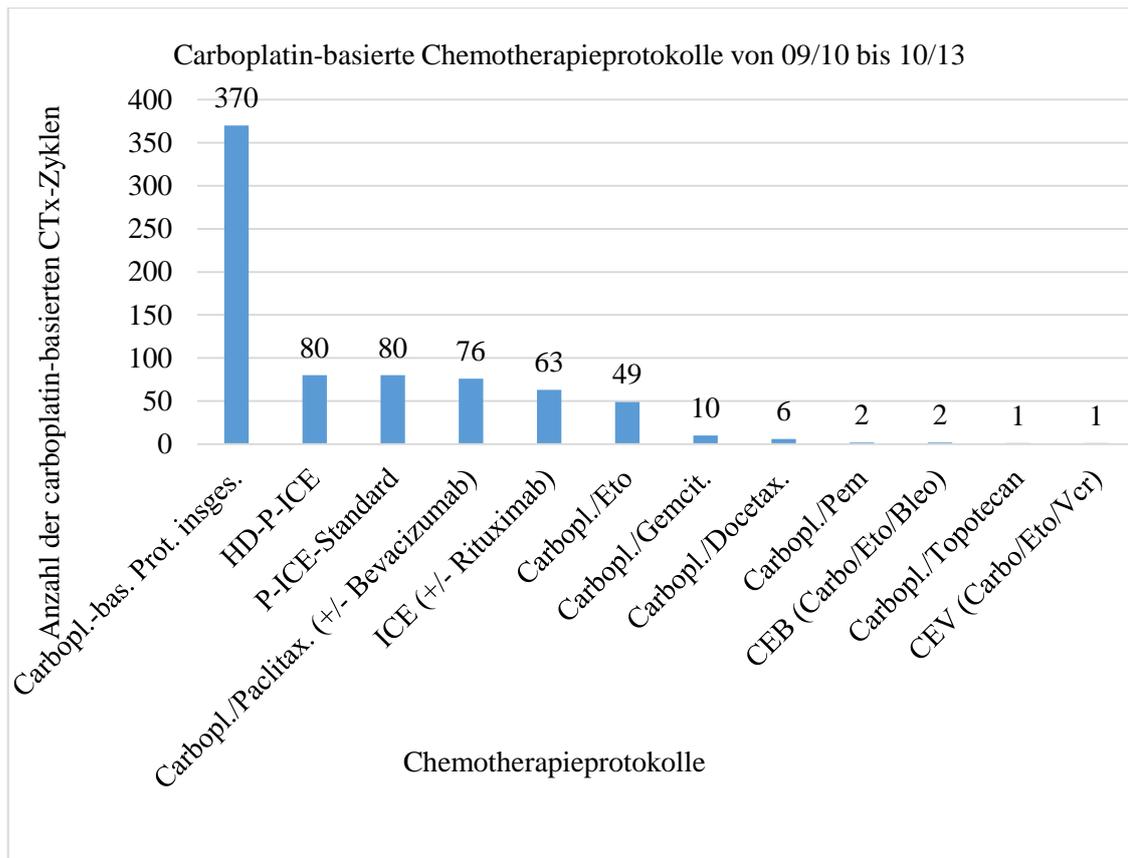


Abbildung 10: Carboplatin-basierte CTx der stationär applizierten CTxn zwischen 09/10 und 10/13

Mit 111 applizierten Zyklen nahmen die cyclophosphamid-basierten Chemotherapien Platz 3 im Ranking der moderat-emetogenen Chemotherapiezyklen ein. Die cyclophosphamid-basierten Chemotherapien werden in **Tabelle 27** aufgelistet.

Tab. 27: stationäre cycloph.-bas. Protokolle zwischen 09/10 und 10/13	
Cyclophosphamid-basiert	Anzahl der Chemotherapiezyklen
Cyclophosphamid-basierte Protokolle insgesamt	146
BEACOPP-II-Basis und -gesteigert	29
CVP(+/-)Rituximab	19
Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason	19
Cyclophosphamid	19
CHOEP	13
FC-R	13
Cycloph./Cytarabin	12
Andere	22

3) Hochdosischemotherapien

Es wurden 121 Hochdosis-Chemotherapiezyklen (HD-CTx) appliziert (7,28% von 1661 Zyklen insgesamt). HD-P-ICE (80 Zyklen) und HD-Melphalan (31 Zyklen) stellten dabei die mit Abstand am häufigsten applizierten HD-Protokolle dar (**Tab.28**).

Tab. 28: stationäre Hochdosis-CTx-Protokolle zwischen 09/10 und 10/13

Hochdosis-Chemotherapieprotokolle	Anzahl der CTx-Zyklen
Gesamtergebnis	121
HD-P-ICE	80
HD-Melphalan	31
HD-BEAM+Rituximab	8
HD-BCNU/Thiotepa	2

4) Studienprotokolle

Zwischen 09/10 und 10/13 wurden 197 (11,9% aller Zyklen insgesamt) CTx-Zyklen im Rahmen von anderen Studienprotokollen appliziert. Die größten Patientenkollektive wurden im Rahmen der GMALL-Studien, der OSHO-AML-Studien und der CWS-Studien behandelt, was auch den großen Anteil an leukämisch erkrankten, sowie den großen Anteil an Patienten mit Sarkom widerspiegelt (**Tab. 29**).

Tab. 29: stationäre Studienprotokolle zwischen 09/10 und 10/13

Protokoll/ Studiengruppe	Anzahl
Gesamtergebnis	197
GMALL ¹	77
OSHO ²	52
CWS ³	23
EURO-B.O.S.S. ⁴	12
VIDE-Euro-EWING ⁵	8
AIDA 2009 ⁶ (Idarubicin/Mitoxantron)	7
B-ALL ⁷	7
IELSG ⁸	7
THYRADOX ⁹	3
CHAMP ¹² (Cispl./Panitumumab/Pem)	1

¹German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, ²Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie / Onkologie, ³Kooperative Weichteilsarkom Studie, ⁴europäisches Gemeinschaftsprotokoll zur Therapie von Osteosarkomen bei Patienten älter als 40 Jahre, ⁵European Ewing tumour Working Initiative of National Groups - Ewing Tumour Studies, ⁶ATRA and Arsenic Trioxide Versus ATRA and Idarubicin for Newly Diagnosed, Non High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia, ⁷B-ALL/NHL-Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe, ⁸International Lymphoma Study Group, ⁹ Everolimus plus Doxorubicin beim therapierefraktären Schilddrüsenkarzinom (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie), ¹² Panitumumab + Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Cisplatin als firstline Therapie bei Patienten mit Nichtplattenepithel-NSCLC (Charité Berlin)

5 Diskussion

5.1 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olanzapin als Rescue-Medikament bei chemotherapie-induzierter Durchbruchs-Übelkeit und Erbrechen, die trotz maximaler Standardprophylaxe bestehend aus Granisetron, NK1-RA und Dexamethason, auftreten. Als Kontrollarm wurde Metoclopramid gewählt. Primäres Zielkriterium war das klinische Ansprechen nach 3 Tagen definiert als kein Erbrechen, keine Rescue-Therapie und maximale Übelkeit <25mm auf der VAS und Reduktion auf der VAS um mindestens 10mm gegenüber der Baseline und/oder Reduktion der Übelkeit auf der VAS um mindestens 50% des Ausgangswertes.

Es konnte, trotz vorzeitig beendeter Studie mit geringer Fallzahl, für das klinische Ansprechen (primärer Endpunkt) auf die Studienmedikation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten des experimentellen Armes (Olanzapin-Arm) nachgewiesen werden. In der ITT-Analyse (n=20) zeigten alle Patienten im Olanzapin-Therapiearm ein klinisches Ansprechen nach 3 Tagen, im Metoclopramid-Kontrollarm hingegen war es lediglich die Hälfte der Patienten (absolute Risikodifferenz 50% mit exaktem 95%-CI [3,5%, 84,3%]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant auf dem 5% -Niveau (p=0,042, exakter zweiseitiger Fisher-Test, ITT n=20).

Auch in den sekundären Endpunkten waren die Ergebnisse im Olanzapin-Therapiearm signifikant besser als im Kontrollarm. Sowohl der Anteil der Patienten im experimentellen Arm mit Kompletter Response war höher als im Kontrollarm [6 von 8 (75%) vs 5 von 12 Patienten (41,66%)] als auch der Anteil mit Totaler Response [5 von 8 (62,5%) vs 4 von 12 Patienten (33,33%)].

Auf Grund der mehrfach belegten antiemetischen Wirksamkeit von Olanzapin in der Therapie von CINV, sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase, und mehreren Fallberichten über die Wirksamkeit bei refraktärer Übelkeit (Pirl und Roth, 2000, Jackson und Tavernier, 2003, Srivastava et al., 2003, Shinjo und Okada, 2006) richtete sich inzwischen (unter anderem parallel der Rekrutierungszeit dieser Arbeit) auch der Fokus internationaler Studien auf die Therapieeffizienz von Olanzapin in der Behandlung von Durchbruchs-CINV und refraktärer CINV (Navari et al., 2013, Chanthawong et al., 2014, Vig et al., 2014). Entsprechende Studien sind in **Tabelle 30** zusammengestellt und werden im Verlauf auf dem Hintergrund der vorliegenden Arbeit diskutiert.

Vig et al. wiesen zuletzt 2014 in einer allerdings retrospektiven Analyse die Wirksamkeit von Olanzapin in der Therapie der refraktären CINV nach. Ausgewertet wurden dabei Daten von 33 Patienten, die entweder mit MEC oder HEC therapiert wurden und unter CINV litten, die sich als

refraktär erwiesen hatten, trotz Prophylaxe mit Aprepitant, Dexamethason und 5HT₃-RA und bereits erfolgten Rescuetherapie-Versuchen mit Benzodiazepinen und D2-Antagonisten (Vig et al., 2014). Der primäre Endpunkt war das Maß zusätzlicher Rescue-Medikationsdosen nach Applikation der ersten Olanzapindosis. Als Therapieversager wurden Patienten gewertet, die trotz Olanzapingabe mehr als 5 Episoden mit Erbrechen aufwiesen oder kumulativ 10 weitere Dosen an Rescue-Medikamenten benötigten. Die Studie wies eine Erfolgsquote von 70% bei einer zusätzlichen Gabe von Olanzapin nach unabhängig von der Emetogenität der CTx. Olanzapin war somit als Rescue-Medikament den anderen Rescue-Medikamenten überlegen. Auch in der vorliegenden Arbeit erwies sich Olanzapin als signifikant wirksamer als Metoclopramid, ebenfalls unabhängig von dem emetogenen Potenzial der CTx.

2013 veröffentlichten Navari et al. die Ergebnisse der diesbezüglich ersten großen randomisierten, doppelt-verblindeten Phase III-Studie (Navari et al., 2013). Dabei wurden 276 Patienten mit Krebserkrankung und HEC, die als antiemetische Prophylaxe eine Kombination aus Palonosetron, Dexamethason und Aprepitant erhielten, bei Auftreten von Durchbruchs-CINV entweder in einen Metoclopramid-Therapiearm (3x10 mg/Tag für 3 Tage) oder einen Olanzapin-Therapiearm (10 mg/Tag für 3 Tage) randomisiert. 112 der Patienten entwickelten CINV (40,58%), 108 konnten ausgewertet werden. Die Studie wies ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Olanzapin gegenüber Metoclopramid in der Therapie der Breakthrough-CINV nach. 70% der Patienten im Olanzapin-Arm hatten kein Erbrechen im Beobachtungszeitraum, während nur 31% im Metoclopramid-Arm ohne Erbrechen blieben ($p < 0,01$). Bei 68% der Patienten im Olanzapin-Arm konnte Übelkeit vollständig reduziert werden [versus 23% der Patienten im Metoclopramid-Arm ($p < 0,01$)].

Das Studienkonzept ähnelt dem der vorliegenden Arbeit, mit dem Unterschied der eingesetzten antiemetischen Primär-Prophylaxe (in der vorliegenden Arbeit wurde Granisetron statt Palonosetron verwendet) und den zugelassenen Emetogenitätsstufen (in der vorliegenden Arbeit waren sowohl HEC als auch MEC zugelassen). Bei deutlich größerer Fallzahl bei multizentrischem Studiendesign im Vergleich zur monozentrischen COMFORT-Studie waren die Ergebnisse vergleichbar. In beiden Studien konnte die deutlich effektivere Wirksamkeit von Olanzapin als Rescue-Medikament im Vergleich zu Metoclopramid bei Durchbruchs-CINV auf signifikantem Niveau bei gleichzeitig guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. Die Ansprechraten von Metoclopramid entsprachen den Erfahrungs- bzw. Erwartungswerten (ca. 30% Ansprechrate) An dieser Stelle ist zu konstatieren, dass keine Studien existieren, die die Wirksamkeit von Metoclopramid in der Therapie von Breakthrough-CINV belegen oder konkret quantifizieren. In Zusammenschau der aktuellen Studienlage, ist davon auszugehen, dass das therapeutische Nutzen-Risiko-Profil von Metoclopramid sicherlich künftig zunehmend kritischer zu hinterfragen ist.

Navari et al. (2013)	Phase III- doppelblind, randomisiert	n=276, evaluierte Pat. mit DE ¹⁷ n=108	Pal ¹⁴ , Fosap ¹⁸ (d1)+ Dex ⁴ (d1-4) + MCP ¹⁹ vs. Oln ¹ bei DE ¹⁷ (3 Tage)	Therapie DE ¹⁷ unter HEC	Oln ¹ vs. MCP ¹⁹ : CR Nausea 68% vs. 23% (p<0,01) - CR Erbrechen 70% vs. 31% (p<0,01)	Keine Tox ² Grad 3-4 nach CTC
Güntsch et al. 2014	Phase II- doppelblind, randomisiert	n=59, evaluierte Pat. mit DE¹⁷ n=20	Gran, Apr (d1)+ Dex⁴ (d1-4) + MCP¹⁹ vs. Oln¹ bei DE¹⁷ (3 Tage)	Therapie DE¹⁷ unter HEC und MEC	Oln¹ vs. MCP¹⁹: CR Nausea: 75% vs. 41% -kein Erbrechen 87% vs. 75%	1 SAE ohne kausalen Zusammenhang mit Studienmedikation
Chanthawong et al. (2014)	Prospektive open-label Phase II-Studie	n=46	5HT ₃ -RA+Dex ⁴ +MCP ¹⁹ ; bei DE ¹⁷ +Oln ¹	Therapie DE ¹⁷ unter HEC	CR Nausea 50% Emesis 60,9%; (Würgen 71,7%;)	Keine leitlinien-gerechte Standard-anti-emese

¹Olanzapin, ²Toxizitäten, ³Granisetron, ⁴Dexamethason, ⁵Prophylaxe, ⁶Doxorubicin, ⁷Cisplatin, ⁸Complete Response, ⁹Verzögerte Emesis, ¹⁰Primärtherapie, ¹¹Akute Emesis, ¹²verzögerte Nausea, ¹³akute Nausea, ¹⁴Palonosetron, ¹⁵Aprepitant, ¹⁶Cyclophosphamid, ¹⁷Durchbruchsemesis, ¹⁸Fosaprepitant, ¹⁹Metoclopramid, ²⁰signifikant

Die Daten der vorliegenden randomisierten Studie tragen somit zu einer Erhöhung des „Body of evidence“ der antiemetischen Rescue-Therapie bei Durchbruchs-CINV bei. In Zusammenfassung mit weiteren Studien in diesem Setting könnte bei der nächsten antiemetischen Konsensuskonferenz ein hohes Evidenzlevel mit entsprechendem Empfehlungsgrad erreicht werden.

5.2 Lebensqualität während der Studie

Unerwarteter Weise gab es im Vergleich der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen im Mittel kaum Unterschiede zwischen den Gruppen für die QL- und die Funktionsskalen sowie die meisten Symptomskalen, auch nicht bei Übelkeit/Erbrechen. Dieses stellte eine Diskrepanz zu den täglichen Befragungen nach Übelkeit und Erbrechen mittels der Tagebücher dar. In retrospektiver Betrachtung war dies am ehesten dem Zeitpunkt der Ausgabe der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen geschuldet. Da der 2. Fragebogen, der an „Tag 4/5“, entsprechend den Abschlussuntersuchungen ausgeteilt und von den Patienten ausgefüllt wurde, den Zustand der „letzten Woche(n)“ abfragte, kam es hier wahrscheinlich zu einer Verzerrung, da so auch die Tage mit starker und stärkster Übelkeit und Erbrechen in die Auswertung einfließen konnten, ohne die durch die Studienmedikation resultierende Symptomreduktion vollständig widerzuspiegeln.

Interessant ist dennoch, dass insbesondere in der Subskala „Appetitverlust“ der größte Unterschied, mit einem geringerem Appetitverlust im experimentellen Arm als im Kontrollarm (-19,2 mit 95%-CI [-53,7, 15,4]), bestand. Wenngleich der Unterschied nicht signifikant war, bestätigt dies zumindest im Trend die appetitsteigernde Wirkung von Olanzapin, die bereits mehrfach in Studien beobachtet wurde (Navari und Brenner, 2010, Deng, 2013, Sharma et al., 2014).

5.3 Risikofaktoren

Es wurde mehrfach belegt, dass bestimmte Patienten-bezogene Faktoren, wie Alter des Patienten, weibliches Geschlecht, Schwangerschaftserbrechen, moderater Alkoholgenuss, vorherige Operationen des Verdauungstraktes, Einnahme von Opiaten, ängstliche Persönlichkeit, Angst vor der Therapie und vorbestehende Übelkeit einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von CINV haben (Molassiotis et al., 2002, Roscoe et al., 2004, Hesketh et al., 2010, Pirri et al., 2011, Warr et al., 2011, Sekine et al., 2013). Antiemese-Studien beschäftigten sich unter anderem auch mit der Frage, inwiefern bestehende Risikofaktoren eines Patienten die Wahl der antiemetischen Prophylaxe beeinflussen sollten (Osoba et al., 1997, Sekine et al., 2013). So könnte eine individuelle Variabilität in der Prophylaxe eine Rolle spielen. Anzumerken ist, dass sich anscheinend die Risikofaktoren für akute CINV und verzögerte CINV unterscheiden (Bouganim et al., 2012, Sekine et al., 2013).

Auf Grund der kleinen Fallzahl wurden die Risikofaktoren der randomisierten Patienten deskriptiv ausgewertet. Die Geschlechterverteilung war zumindest ähnlich [11 Männer (55%), 9 Frauen (45%)], wobei 4 der 9 (44%) Frauen anamnestisch Emesis gravidarum angaben. 7 von 20 Patienten (35%) gaben moderaten Alkoholgenuss an, nur 3 Patienten (15%) waren am Gastrointestinaltrakt voroperiert. Auch die Risikofaktoren „Ängstliche Persönlichkeit“ und „Angst vor der Therapie“ waren relativ rar vertreten (jeweils 6 (30%) und 8 (40%) von 20 Patienten). Leichte vorbestehende Übelkeit wurde nur von einem Patienten angegeben. Die Verteilung der Risikofaktoren

war also relativ heterogen, ohne dass sich eine spezielle Tendenz abzeichnete. Eine konkrete Schlussfolgerung konnte deshalb nicht gezogen werden.

5.4 Verteilung der Strata HEC und MEC

Das deutliche Überwiegen an mehrtägigen im Gegensatz zu den eintägigen Therapien ist dadurch zu erklären, dass ausschließlich stationäre Patienten in die Studie eingeschlossen wurden um den durch das Protokoll geforderten Beobachtungszeitraum (mindestens 4-5 Tage nach Auftreten von Durchbruchs-CINV) zu gewährleisten. Eintägige CTx werden in der Regel auf ambulanter Ebene durchgeführt und nur in Ausnahmefällen stationär aufgenommen. In Bezug auf die retrospektive Datenanalyse der parallel stationär applizierten CTx in der Gesamtheit, fällt auf, dass obwohl die stationären HEC insgesamt einen deutlich kleineren Anteil von 12,3% (im Vergleich MEC 68,87%) ausmachen, der größere Anteil der randomisierten Patienten (12 von 20 Patienten bzw. Zyklen, 60%) CINV unter einer hochemetogenen Therapie entwickelt hat. Dabei spielten in der Mehrheit Cisplatin-basierte Zyklen eine Rolle (5 von 11 HEC-Zyklen), welche auch insgesamt den größten Anteil stationär applizierter HEC während des Rekrutierungszeitraumes ausmachte (52% der HEC-Zyklen), sodass eine insuffiziente antiemetische Abdeckung durch die Prophylaxe zu erwägen wäre. Dem entgegensetzen, ist jedoch, dass auch unter den gescreenten Studienteilnehmern, die keine Durchbruchs-CINV unter der 3-fach Antiemese entwickelten und nicht randomisiert wurden, ebenfalls 10 HEC appliziert wurden, davon 2 Cisplatin-haltige Therapien.

In Bezug auf die Primärtherapie konnte in Studien bisher ein klinisches Ansprechen auf Olanzapin, sowie eine CR sowohl bei den Patienten mit HEC als auch mit MEC erreicht werden (Passik et al., 2004, Navari et al., 2005, Tan et al., 2009, Mizukami et al., 2014). Die vorliegende Arbeit bekräftigt die aktuelle Datenlage, dass Olanzapin in seiner therapeutischen Effektivität unabhängig vom emetogenen Potenzial der Chemotherapie ist

5.5 Sicherheit und Verträglichkeit

Als die häufigsten Nebenwirkungen von Olanzapin sind in der Literatur orthostatische Hypotonie, Somnolenz und Gewichtszunahme beschrieben, gefolgt von Schwindel, Dyskinesien, Akathisien, anticholinerge Effekte, wie Obstipation und Xerostomie. Parkinsonismus, Dyspepsie und Fatigue können auftreten. Es kann zu einer Verlängerung der QTc-Zeit und somit zu malignen Herzrhythmusstörungen führen. Zudem senkt es die Krampfschwelle (Passik et al., 2002). Selten wurde von einem malignen neuroleptischen Syndrom berichtet. Im Vergleich jedoch zu anderen antipsychotischen Neuroleptika traten in vorangegangenen Studien vergleichsweise weniger Nebenwirkungen, insbesondere weniger extrapyramidale Störungen auf.

Auch in der vorliegenden Arbeit traten keine Grad 3 oder Grad 4 Toxizitäten auf, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen könnten. Während der Studienzeit wurde zwar ein SAE verzeichnet, es handelte sich jedoch dabei um einen Todesfall in Folge einer schweren

neutropenischen Sepsis. Weitere beschriebene AEs (Anämie, Neutropenie, Schmerzen) waren alle malignomassoziiert. Weiterhin wurden lediglich sehr mild ausgeprägte Ereignisse, wie leichter Schwindel und Obstipation bei 2 Patienten, während des Studienzeitraumes beobachtet. Ursächlich könnten hier auch Nebenwirkungen der 5HT₃-RAs, NK1-RAs oder chemotherapeutische Nebenwirkungen sein. Wie in der Studie von Navari et al. 2013, trat selbst eine zu erwartende Müdigkeit oder sogar Sedierung nicht auf (Navari et al., 2013). In der Subskala der EORTC QLQ-C30-Fragebögen war die Müdigkeit im experimentellen Arm sogar milder ausgeprägt als im Kontrollarm, wenngleich nicht auf signifikantem Niveau.

Das Nebenwirkungsprofil von Olanzapin erwies sich damit in der vorliegenden Arbeit als sehr günstig, sodass dies kein Hinderungsgrund für dessen kurzfristigen Einsatz ist.

Olanzapin weist wenige Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitig breitem therapeutischem Potenzial auf Grund breiter Rezeptoraffinität auf. Da Olanzapin durch CYP1A2 metabolisiert wird, ist bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP1A2-Induktoren oder –Inhibitoren eine Dosisanpassung zu bedenken. So wird der Abbau z.B. durch Rauchen und Carbamazepin zum einen beschleunigt, was eine eventuelle eine höhere Dosierung von Olanzapin notwendig machen kann. Zum anderen wird der Abbau durch bestimmte Inhibitoren, z.B. durch Ciprofloxacin gehemmt, was zu einer relativen Überdosierung führen kann (Markowitz und DeVane, 1999, Letsas et al., 2006, Urichuk et al., 2008). Aus diesem Grund stellte u.a. die gleichzeitige Einnahme von Ciprofloxacin (und anderen CYP1A2 Inhibitoren bzw. –Induktoren) in der COMFORT-Studie ein Ausschlusskriterium dar. Eine Aussage bezüglich kohärenter Nebenwirkungen auf Grund relativer Über- bzw. Unterdosierung kann deshalb an dieser Stelle nicht gemacht werden.

Eine Gewichtszunahme in Folge gesteigerten Appetits durch Olanzapintherapie wurde mehrfach beschrieben (Allison und Casey, 2001, Deng, 2013, Sharma et al., 2014). Von einer Gewichtszunahme in Folge eines gesteigerten Appetites könnten viele maligne erkrankte Patienten sogar bei Kachexie profitieren (Passik et al., 2002). Wobei gerade im Einsatz als Rescue-Medikament bei Durchbruchs-CINV nicht von einer Therapie über einen längeren Zeitraum auszugehen ist, sodass der Effekt der Gewichtszunahme in diesem Fall unerheblich sein wird. In den meisten Studien wurden die beobachteten Nebenwirkungen von Olanzapin als mild und verträglich beschrieben (Navari et al., 2013). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde eine Gewichtszunahme nicht eruiert.

5.6 Potentielle Studienpatienten versus eingeschlossene Patienten

Trotz der kleinen Fallzahl von 20 Patienten im ITT-Auswertungskollektiv, konnte sowohl in den primären als auch in den sekundären Endpunkten eine signifikante Überlegenheit des experimentellen Armes gegenüber dem Kontrollarm nachgewiesen werden. Es erfolgte eine umfangreiche retrospektive Datenanalyse, um die Problematik der schleppenden Rekrutierung zu evaluieren. Wie den **Tabellen 20 und 21** zu entnehmen ist, entsprachen sowohl die Mischung der Tumoren-

titäten als auch die unterschiedlichen applizierten Chemotherapieprotokolle dem typischen vielfältigen Behandlungsbild einer Universitätsklinik. So bildet die **Tabelle 29** auch die Vielzahl an Studienprotokollen und individuellen Therapiezusammenstellungen ab, die vor allem seltenen Krebserkrankungen, Second- und Third-line-Therapien geschuldet sind. Auffällig in dieser retrospektiven Analyse ist die Diskrepanz zwischen der Anzahl stationär behandelter Patienten (565 auf den Stationen 10 und 11, ohne Doppeltzählung) und der Patienten, die für diese Studie gescreent und letztendlich randomisiert werden konnten (59 Patienten insgesamt). Bezüglich der Rekrutierung bestanden vor allem folgende Beschränkungen und Problematiken:

Zum einen befand sich ein großer Anteil der Patienten bereits in anderen Medikamenten-Studien bzw. wurde deren Aufnahme in die multizentrischen bzw. internationalen Studien vorgezogen (**siehe auch Tab. 29**). Des Weiteren entfielen, durch die stete parallele Entwicklung der antiemetischen Therapiemöglichkeiten im Verlauf, ein großer Anteil der MEC-Zyklen, da antiemetische Prophylaxe mit Palonosetron seit dessen Verfügbarkeit in der Klinik durchgeführt wurde, gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien. Eine antiemetische Therapie mit Palonosetron statt Granisetron war für dieses Studienprotokoll nicht zulässig. Ähnlich verhielt es sich mit dem großen Kollektiv der R-CHOP-therapierten Lymphompatienten, die auf Grund der nicht protokollgerechten Behandlung mit Prednisolon ausgeschlossen wurden und auch keine Primärprophylaxe mit Aprepitant erhielten (Jordan et al., 2014). Ein großes Patientenkollektiv der stationären Patienten bildeten, wie der **Abbildung 4**. zu entnehmen, vor allem leukämisch erkrankte Patienten, deren nahezu regulären Blutbildveränderungen von vornherein ein Ausschlusskriterium darstellten, genauso wie die Behandlung bzw. Prophylaxe mit Ciprofloxacin (Inhibitor von CYP1A2, somit Ausschlusskriterium). Problematisch waren zudem erhöhte Leberwerte und symptomatischen Hirnmetastasen, da viele der Patienten, die auf Grund von gastrointestinalen und bronchialen Tumoren behandelt wurden, zum einen Hirnmetastasen oder zum anderen Lebermetastasen mit Leberwerterhöhungen aufwiesen. Von der Studie ausgeschlossen werden mussten zudem Patienten mit Hals-Nasen-Ohren-Tumoren, die auf Grund von Schluckbeschwerden, die Studienmedikamente nicht protokollgemäß einnehmen konnten, sowie Patienten mit Herzinsuffizienz und Elektrolytverschiebungen, da Olanzapin die QTc-Zeit verlängern kann.

Bei allgemein zunehmendem Bestreben stationäre Liegezeiten von Patienten zu verkürzen, wurde in der Regel eine frühestmögliche Einleitung der CTx bereits am Aufnahmetag angestrebt. Die Voraussetzung einer 24-stündigen Bedenkzeit nach Aufklärung über eine mögliche Studienteilnahme konnte deshalb oft nicht gewährleistet werden bzw. die notwendige stationäre Liegezeit für die studienprotokoll-geforderte Beobachtungsdauer wurde unterschritten, was nach GCP nicht zulässig war. Im Folgenden sind die Gründe der eingeschränkten Rekrutierung nochmals zusammenfassend aufgelistet:

Gründe für die Rekrutierungsproblematik:

- Patienten in anderen Studienprotokollen
- Patienten mit (symptomatischen) ZNS-Metastasen (Hirntumore WHO III°/IV° und PCNSL)
- Patienten mit Schluckbeschwerden/-dysfunktionen (HNO-tumore/ Ösophagustumore)
- Patienten mit BB-Veränderungen/Leukämien (86 Leukämien + 60 Multiple Myelome), die die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten
- Patienten mit Lebermetastasen (Colon-CA, Magen-CA, Pankreas-CA, Gallengangs-CA) mit Erhöhung von Bilirubin oder ASAT
- Patienten mit R-CHOP-Therapie (Prednisolon)
- Patienten mit Palonosetron-Kombinationen als Antiemese (MEC)
- Bedenkzeit nach Aufklärung für COMFORT-Studie von 24 Stunden konnte nicht gewährleistet werden (CTx am Aufnahmetag)
- Zu kurze Liegezeit, Beobachtungszeitraum nicht gewährleistet
- Vorbehandlung mit Ciprofloxacin (CYP1A2-Inhibitor)
- Vorbestehende Übelkeit und entsprechende Therapie (v.a. Benzodiazepine, MCP) /Antizipatorische Übelkeit
- Patienten, die Teilnahme an Studie ablehnten (diverse Gründe)
- Patienten mit Herzinsuffizienz (Verlängerung der QTc-Zeit durch Olanzapin-> Gefahr Torsades de pointes-Tachykardien)
- Patienten mit Hypokaliämie (Gefahr Kammerflimmern)

In Hinblick auf die parallel durchgeführten internationalen Studien fiel zudem auf, dass auch in der Phase III-Studie von Navari et al. 2013 ebenfalls eine Diskrepanz zwischen evaluierten Patienten und Patienten mit Durchbruchs-CINV bei sehr ähnlichem Studienkonzept zu beobachten war (Navari et al., 2013). Trotz multizentrischem Studiendesign entwickelten lediglich 112 der 276 evaluierten Patienten (40,6%) unter der Standardantiemese (Palonosetron, Dexamethason, Aprepitant) Durchbruchs-CINV. In der vorliegenden Arbeit waren es 20 von 59 Patienten (33,9%) unter Antiemese mit Granisetron, Dexamethason und Aprepitant. Die vorliegende Arbeit wurde zwar erfreulicherweise durch das Wilhelm-Roux-Programm gefördert, war aber im Gegensatz zur durch die „Reich Family Endowment for the Care of the Whole Patient“ geförderte Studie von Navari nur monozentrisch durchführbar.

Ausblick: Olanzapin als First line (Prophylaxe):

Erstrebenswert ist langfristig neben therapeutischen Optionen auch die zunehmende Sicherstellung einer Prävention von Durchbruchübelkeit und refraktärer Übelkeit, sodass die Raten von CINV weiterhin gesenkt werden können, damit Krebstherapien weniger Gefahr laufen an den Nebenwirkungen der Therapie zu scheitern und konsequent und erfolgreich durchgeführt werden können. Die Anzahl der Studiendaten reicht jedoch bisher nicht aus, um eine Empfehlung von Olanzapin als primär antiemetische Therapie im Sinne der explorativen Evidenz auszusprechen.

Kasuistisch wurde bereits von Pirl und Roth im Jahr 2000 über die Wirksamkeit von Olanzapin bei CIV berichtet (Pirl und Roth, 2000). Passik et al. berichteten 2002 über die Wirksamkeit von Olanzapin in der Therapie von Übelkeit bei 15 Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden (Passik et al., 2002). In dieser kleinen Pilotstudie kam es zusammenfassend bei allen Patienten zu einer signifikanten Reduktion von Übelkeit, wobei mit der 10 mg Dosierung eine maximale Reduktion von Übelkeit erzielt werden konnte.

In einer Phase I Studie wurde Olanzapin in der Prophylaxe von verzögerter Emesis nach der CTx von 16 Patienten evaluiert (Passik et al., 2004). Alle Patienten erhielten kurz vor der CTx eine Standardantiemese (Granisetron und Dexamethason). 4 Patientengruppen erhielten zusätzlich Olanzapin in unterschiedlichen Dosierungen. Die maximal tolerierte Dosis von Olanzapin war 5 mg Olanzapin 2 Tage vor CTX gefolgt von 10 mg Olanzapin täglich bis 7 Tage nach der CTX. In den höheren Dosierungen traten Sedierung und ein erhöhtes Fatigue-Level auf. In allen Therapiegruppen, bis auf die Gruppe mit der niedrigsten Olanzapin-Dosierung (5mg/Tag, d-2 bis d7), eine Reduktion von verzögerter Emesis nach der CTx erzielt werden.

In der COMFORT-Studie wurden 10 mg Olanzapin pro Tag über nur 3 Tage appliziert. Dabei wurden weder der sedierende Effekt noch Müdigkeit beobachtet, was für eine gute Verträglichkeit bei kurzzeitiger Anwendung und eine optimale Dosierung spricht.

In einer kleineren Phase II Studie konnte die Wirksamkeit von Olanzapin (10mg, d1-4) in der Kombination mit Granisetron und Dexamethason in der Primärtherapie bei Patienten (n=30) mit HEC und MEC nachgewiesen werden (Navari et al., 2005). Bei den HEC konnte in der akuten Phase zu 100 % eine CR erzielt werden und in der verzögerten Phase zu 80 %, bei den MEC jeweils 100% und 85 %.

2007 wurden vergleichbare Ergebnisse in einer weiteren Phase II-Studie nachgewiesen, in der Patienten (n=40) mit MEC und HEC eine antiemetische Prophylaxe bestehend aus Palonosetron, Dexamethason (beides Tag 1) und Olanzapin erhielten (Navari et al., 2007).

Eine größere Phase II Studie mit 229 Patienten, in der randomisiert eine Kombination von 5-HT₃-RAs und Steroid mit oder ohne Olanzapin als prophylaktische Antiemese untersucht wurde, ergab einen deutlichen Unterschied mit einer Reduktion der Rate der verzögerten Übelkeit um 39,21 % und des Erbrechens um 22,05 % bei HEC und um 25,01%, sowie 13,43% bei MEC (Tan et al.,

2009). Die akute Übelkeit und Erbrechen waren in beiden Gruppen gleich. Die Lebensqualität im Olanzapin –Therapiearm verbesserte sich im Verlauf der Studie. Olanzapin erwies sich somit als signifikant wirksamer Kombinationspartner in der Prophylaxe von akuter und verzögerter CINV. Diese Ergebnisse unterstützen vor allem den Einsatz von Olanzapin in der verzögerten Phase.

In einer Phase III- Studie verglichen Navari et al. 2011 die Wirksamkeit von Olanzapin und Aprepitant in der Prophylaxe der CINV unter HEC bei 251 randomisierten Patienten (Navari et al., 2011). Der therapeutische Effekt einer Kombination von Olanzapin, Palonosetron und Dexamethason bezüglich des CINV war dabei vergleichbar mit einer Kombination aus Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason. Übelkeit konnte jedoch deutlich besser mit Olanzapin, Palonosetron und Dexamethason kontrolliert werden.

Zuletzt wurde in einer doppelt-verblindeten Placebo-Kontrollstudie mit 44 Patienten hohe Ansprechraten durch eine Kombinationstherapie bestehend aus 5HT₃-RA, Dexamethason, Aprepitant und zusätzlich Olanzapin (versus Placebo) (Mizukami et al., 2014). Es wurde eine TR der akuten CINV (86% vs. 55%, p=0,045) sowie der verzögerten CINV (64% vs 23%, p=0,014) gegenüber der Placebogruppe erreicht, gleichzeitig wurde eine Verbesserung der Lebensqualität während der Studie in der Olanzapin-Gruppe beschrieben.

Die Zusammenschau der Studien mit Einsatz von Olanzapin in der Primärprophylaxe macht das wahrscheinlich vielseitige Wirksamkeitspotenzial dieses atypischen Neuroleptikums deutlich. So wurde 2014 in zwei großen Metaanalysen gezeigt, dass antiemetische Kombinationsprophylaxen, die Olanzapin beinhalten wirksamer sind als Kombinationen ohne Olanzapin (Hocking und Kichenadasse, 2014, Wang et al., 2014). Zudem erwies sich Olanzapin als alleinige Therapie der Durchbruchs-CINV wirksamer als Kombinationstherapien mit Benzodiazepinen und Dopaminantagonisten (Hocking und Kichenadasse, 2014). Die Wirksamkeit war dabei unabhängig von der Emetogenität der CTX. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse bekräftigen die Resultate der COMFORT-Studie. Olanzapin könnte sich künftig als wertvolles und verlässliches Element sowohl in der Primärprophylaxe als auch in der Rescue-Therapie der CINV erweisen.

In den aktualisierten Leitlinienempfehlung der NCCN (National Comprehensive Cancer Network ®) wird Olanzapin inzwischen als Teil der Primärprophylaxe bei hoch-emetogener und moderat-emetogener Chemotherapie empfohlen (Olanzapin 10 mg, d1-4, Palonosetron 0,25mg, d1 und Dexamethason 20 mg, d1). Allerdings wird kritisch zu prüfen sein, ob aufgrund der vorliegenden Evidenz Olanzapin in die Primärprophylaxe des CINV bei den nächsten evidenzbasierten MASCC/ESMO und ASCO Leitlinien empfohlen wird.

Inzwischen kann mit einer leitliniengerechten antiemetischen Prophylaxe CINV zu einem immer größeren Teil von vornherein verhindert werden (Jordan et al., 2014). Die Gewichtungen des Auftretens von akuter und verzögerter CINV spiegelten sich in der vorliegenden Studie, trotz

kleiner Fallzahl entsprechend einer Stichprobe, wieder: am wenigsten prophylaktisch kontrolliert ist Übelkeit, die in der verzögerten Phase auftritt (siehe **Tabelle 15**) (Jordan et al., 2014). In diesem Fall könnte künftig eine Therapie mit Olanzapin, im Sinne einer Rescue-Therapie, erwogen werden. Erbrechen kann hingegen durch leitliniengerechte Antiemese inzwischen sehr gut verhindert werden und trat auch in der COMFORT-Studie nur bei 5,1% der evaluierten Patienten (n=3) in der akuten bei 6,78% Patienten in der verzögerten Phase auf. Vergleichbare Ergebnisse sind auch in einer Studie von Pirri et al. zu finden: Von 200 chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten entwickelten 62% CINV, davon 60% Übelkeit und nur die Hälfte (27%) Erbrechen (Pirri et al., 2013). Vielversprechend sind zudem die Entwicklungen auf dem Gebiet der NK1-RAs. Aktuell befinden sich Rolapitant und Netupitant (Netupitant als Kombinationspräparat mit Palonosetron) in Phase III-Studien und erwiesen sich bisher als eminent effektiv in der Prophylaxe von akuter und verzögerter CINV. So kann erwartet werden, dass durch den Einsatz von neuen Medikamenten das Risiko von CINV künftig weiter gesenkt wird. Im Falle von Durchbruchübelkeit bzw. -erbrechen sollte künftig die Gabe von Olanzapin in Betracht gezogen werden.

6 Zusammenfassung

Seit den ersten Fallberichten von 2000 steht Olanzapin zunehmend im Fokus antiemetischer Studien bezüglich chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechens. Ziel der vorliegenden Arbeit war der Nachweis der Wirksamkeit von Olanzapin bei CINV, die trotz der 3-fach Prophylaxe aus Granisetron, Dexamethason und Aprepitant auftritt („Breakthrough-CINV“). Die Hypothese war, dass sich durch Olanzapin ein höherer therapeutischer Effekt erzielen lässt als mit Metoclopramid.

Tatsächlich ließ sich eine deutliche Überlegenheit von Olanzapin gegenüber Metoclopramid sowohl in primärem Endpunkt als auch in sekundären Endpunkten auf signifikantem Niveau nachweisen. Trotz kleiner Fallzahl von 20 Patienten im ITT-Auswertungskollektiv und vorzeitigem Ende der Studie, konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden: 100% der Patienten (versus 50% im Metoclopramidarm), die Olanzapin als Rescue-Medikament bei Durchbruch-CINV erhielten, zeigten ein klinisches Ansprechen nach 3 Tagen. Dabei konnte bei 75% der Patienten eine komplette Response und bei 62,5% der Patienten eine totale Response erreicht werden. Olanzapin erwies sich im Studienzeitraum als sehr gut verträglich. Insbesondere Müdigkeit, Sedierung und Gewichtszunahme traten bei kurzem Behandlungszeitraum von 3 Tagen nicht auf. Grad 3 und 4 Toxizitäten, die in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation standen, traten nicht auf. Dokumentierte Grad 3 und 4 Toxizitäten waren Folgen eines malignen Grundleidens bzw. der entsprechenden immunsuppressiven Chemotherapie.

Bezüglich der Lebensqualität während der Studie, ließ sich unerwarteter Weise im Vergleich der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen im Mittel kaum Unterschiede zwischen den Gruppen für die QL- und die Funktionsskalen sowie die meisten Symptomskalen nachweisen. Erwähnenswert ist dennoch ein geringerer Appetitverlust im Olanzapintherapiearm, der die appetitsteigernde Wirkung des Medikamentes bereits widerspiegelt.

Die Auswertung der retrospektiven Datenanalyse ergab, dass Tumorentitäten und entsprechende Chemotherapiekontrollen während des Rekrutierungszeitraumes der COMFORT-Studie dem typischen vielfältigen Behandlungsbild einer Universitätsklinik entsprachen. Eine Diskrepanz zwischen chemotherapeutisch behandelten und rekrutierten Patienten konnte mit Hilfe der Analyse weitestgehend nachvollzogen und adäquat begründet werden.

Die vorliegenden Studiendaten dieser doppelt verblindeten, randomisierten Studie sind von Bedeutung für den wenig erforschten Bereich der Rescue-Antiemese. Die bisher eingesetzten Antiemetika wie z.B. das Metoclopramid waren in ihrer Potenz als eher unzureichend bei gleichzeitig ungünstigem Risikoprofil einzuschätzen. Die COMFORT-Studie entspricht und ergänzt somit die derzeitige internationale Studienlage. In den aktuellen Leitlinien wird Olanzapin inzwischen als mögliche Therapieoption für die refraktäre Übelkeit und die Durchbruchübelkeit („Break-

through-Emesis“) erwähnt (Roila et al., 2010). Mit diesen Daten aus einer zwar kleinen randomisierten Studie erhöht sich somit der „Body of evidence“, sodass möglicherweise bei der nächsten antiemetischen Konsensuskonferenz in Zusammenschau mit weiteren Studien ein hohes Evidenzlevel mit entsprechendem Empfehlungsgrad erwartet werden könnte.

7 Literatur

- Aapro, M.** (2005). "Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome?" *Curr Med Res Opin* **21**(6): 885-897.
- Allison, D. B. und D. E. Casey** (2001). "Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature." *J Clin Psychiatry* **62 Suppl 7**: 22-31.
- Blier, P., G. Gobbi, N. Haddjeri, L. Santarelli, G. Mathew und R. Hen** (2004). "Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response." *J Psychiatry Neurosci* **29**(3): 208-218.
- Bouganim, N., G. Dranitsaris, S. Hopkins, L. Vandermeer, L. Godbout, S. Dent, P. Wheatley-Price, C. Milano und M. Clemons** (2012). "Prospective validation of risk prediction indexes for acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Curr Oncol* **19**(6): e414-421.
- Bymaster, F. P., D. O. Calligaro, J. F. Falcone, R. D. Marsh, N. A. Moore, N. C. Tye, P. Seeman und D. T. Wong** (1996). "Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine." *Neuropsychopharmacology* **14**(2): 87-96.
- Bymaster, F. P., J. F. Falcone, D. Bauzon, J. S. Kennedy, K. Schenck, N. W. DeLapp und M. L. Cohen** (2001). "Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine." *Eur J Pharmacol* **430**(2-3): 341-349.
- Carpenter, D. O., D. B. Briggs und N. Strominger** (1983). "Responses of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides." *Cell Mol Neurobiol* **3**(2): 113-126.
- 8. Chanthawong, S., S. Subongkot und A. Sookprasert** (2014). "Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting." *J Med Assoc Thai* **97**(3): 349-355.
- Dando, T. M. und C. M. Perry** (2004). "Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Drugs* **64**(7): 777-794.
- Darmani, N. A.** (2014). "Preface. New vistas in the pharmacology and neurochemistry of diverse causes of nausea and vomiting." *Eur J Pharmacol* **722**: 1.
- Deng, C.** (2013). "Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance." *Endocrinol Metab Clin North Am* **42**(3): 545-563.
- DeVane, C. L.** (2001). "Substance P: a new era, a new role." *Pharmacotherapy* **21**(9): 1061-1069.
- .Diemunsch, P. und L. Grelot** (2000). "Potential of substance P antagonists as antiemetics." *Drugs* **60**(3): 533-546.
- Fachinformation (Emend® 2013).** "Wissenschaftliche Fachinformation Emend®; Dezember 2013, MSD Sharp & Dohme GmbH."
- Fachinformation (Fortecortin® 2013).** "Wissenschaftliche Information Fortecortin®; Februar 2013, Merck Serono GmbH."
- Fachinformation (Kevatril® 2013).** "Wissenschaftliche Fachinformation Kevatril; Oktober 2013, Roche Pharma AG."
- Fachinformation (Paspertin® 2014).** "Wissenschaftliche Fachinformation Paspertin®; April 2014, Abbot Arzneimittel."
- Fachinformation (Zyprexa® 2014).** "Wissenschaftliche Fachinformation Zyprexa®; April 2014, Lilly Deutschland GmbH."
- Fayers, P. M.** (2001). "Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30." *Eur J Cancer* **37**(11): 1331-1334.
- Fulton, B. und K. L. Goa** (1997). "Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses." *Drugs* **53**(2): 281-298.
- Furini, C. R., J. C. Myskiw, B. E. Schmidt, L. A. Marcondes und I. Izquierdo** (2014). "D1 and D5 dopamine receptors participate on the consolidation of two different memories." *Behav Brain Res* **271**: 212-217.

Goldstein, L. E., J. Sporn, S. Brown, H. Kim, J. Finkelstein, G. K. Gaffey, G. Sachs und T. A. Stern (1999). "New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment." *Psychosomatics* **40**(5): 438-443.

Gralla, R. J. (1993). "Current issues in the management of nausea and vomiting." *Ann Oncol* **4 Suppl 3**: 3-7.

Gralla, R. J., L. M. Itri, S. E. Pisko, A. E. Squillante, D. P. Kelsen, D. W. Braun, Jr., L. A. Bordin, T. J. Braun und C. W. Young (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): 905-909.

Gralla, R. J., D. Osoba, M. G. Kris, P. Kirkbride, P. J. Hesketh, L. W. Chinnery, R. Clark-Snow, D. P. Gill, S. Groshen, S. Grunberg, J. M. Koeller, G. R. Morrow, E. A. Perez, J. H. Silber und D. G. Pfister (1999). "Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology." *J Clin Oncol* **17**(9): 2971-2994.

Grunberg, S. M. (2007). "Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis." *Ann Oncol* **18**(2): 233-240.

27. Herrstedt, J. und P. Dombernowsky (2007). "Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **101**(3): 143-150.

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

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

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

Hesketh, P. J., S. Van Belle, M. Aapro, F. D. Tattersall, R. J. Naylor, R. Hargreaves, A. D. Carides, J. K. Evans und K. J. Horgan (2003b). "Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists." *Eur J Cancer* **39**(8): 1074-1080.

Hocking, C. M. und G. Kichenadasse (2014). "Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review." *Support Care Cancer* **22**(4): 1143-1151.

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

Hursti, T. J., M. Fredrikson, G. Steineck, S. Borjeson, C. J. Furst und C. Peterson (1993). "Endogenous cortisol exerts antiemetic effect similar to that of exogenous corticosteroids." *Br J Cancer* **68**(1): 112-114.

Ioannidis, J. P., P. J. Hesketh und J. Lau (2000). "Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence." *J Clin Oncol* **18**(19): 3409-3422.

Jackson, W. C. und L. Tavernier (2003). "Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients." *J Palliat Med* **6**(2): 251-255.

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

Jordan, K., A. Grothey, T. Kegel, C. Fibich und C. Schobert (2005). "Antiemetic efficacy of an oral suspension of granisetron plus dexamethasone and influence of quality of life on risk for nausea and vomiting." *Onkologie* **28**(2): 88-92.

Jordan, K., A. Hinke, A. Grothey, W. Voigt, D. Arnold, H. H. Wolf und H. J. Schmoll (2007a). "A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis." *Support Care Cancer* **15**(9): 1023-1033.

Jordan, K., H. J. Schmoll und M. S. Aapro (2007b). "Comparative activity of antiemetic drugs." *Crit Rev Oncol Hematol* **61**(2): 162-175.

Khojainova, N., J. Santiago-Palma, C. Kornick, W. Breitbart und G. R. Gonzales (2002). "Olanzapine in the management of cancer pain." *J Pain Symptom Manage* **23**(4): 346-350.

Kirchner, V., M. Aapro, J. P. Terrey und P. Alberto (1997). "A double-blind crossover study comparing prophylactic intravenous granisetron alone or in combination with dexamethasone as antiemetic treatment in controlling nausea and vomiting associated with chemotherapy." *Eur J Cancer* **33**(10): 1605-1610.

Kris, M. G., R. J. Gralla, L. B. Tyson, R. A. Clark, C. Cirrincione und S. Groshen (1989). "Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin." *J Clin Oncol* **7**(1): 108-114.

Kris, M. G., P. J. Hesketh, M. R. Somerfield, P. Feyer, R. Clark-Snow, J. M. Koeller, G. R. Morrow, L. W. Chinnery, M. J. Chesney, R. J. Gralla und S. M. Grunberg (2006). "American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006." *J Clin Oncol* **24**(18): 2932-2947.

Kris, M. G., J. E. Radford, B. A. Pizzo, R. Inabinet, A. Hesketh und P. J. Hesketh (1997). "Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin." *J Natl Cancer Inst* **89**(11): 817-818.

Laimer, M., C. F. Ebenbichler, M. Kranebitter, U. Eder, B. Mangweth, E. Weiss, A. Hofer, M. Hummer, G. Kemmler, M. Lechleitner, J. R. Patsch und W. W. Fleischhacker (2005). "Olanzapine-induced hyperglycemia: role of humoral insulin resistance-inducing factors." *J Clin Psychopharmacol* **25**(2): 183-185.

Letsas, K. P., A. Sideris, S. P. Kounas, M. Efremidis, P. Korantzopoulos und F. Kardaras (2006). "Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine." *Int J Cardiol* **109**(2): 273-274.

Lohr, L. (2008). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Cancer J* **14**(2): 85-93.

Markowitz, J. S. und C. L. DeVane (1999). "Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentration." *J Clin Psychopharmacol* **19**(3): 289-291.

Massaro, A. M. und K. L. Lenz (2005). "Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Ann Pharmacother* **39**(1): 77-85.

Mizukami, N., M. Yamauchi, K. Koike, A. Watanabe, K. Ichihara, N. Masumori und M. Yamakage (2014). "Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *J Pain Symptom Manage* **47**(3): 542-550.

Molassiotis, A., T. S. Mok, B. M. Yam und H. Yung (2002). "An analysis of the antiemetic protection of metoclopramide plus dexamethasone in Chinese patients receiving moderately high emetogenic chemotherapy." *Eur J Cancer Care (Engl)* **11**(2): 108-113.

Moreno, I., R. Rosell, A. Abad, A. Barnadas, J. Carles, N. Ribelles, V. Solano und A. Font (1992). "Comparison of three protracted antiemetic regimens for the control of delayed emesis in cisplatin-treated patients." *Eur J Cancer* **28A**(8-9): 1344-1347.

Navari, R. M. (2013). "Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Eur J Pharmacol*.

Navari, R. M. (2014). "Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Eur J Pharmacol* **722**: 180-186.

Navari, R. M. und M. C. Brenner (2010). "Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial." *Support Care Cancer* **18**(8): 951-956.

Navari, R. M., L. H. Einhorn, P. J. Loehrer, Sr., S. D. Passik, J. Vinson, J. McClean, N. Chowhan, N. H. Hanna und C. S. Johnson (2007). "A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study." *Support Care Cancer* **15**(11): 1285-1291.

Navari, R. M., L. H. Einhorn, S. D. Passik, P. J. Loehrer, Sr., C. Johnson, M. L. Mayer, J. McClean, J. Vinson und W. Pletcher (2005). "A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study." *Support Care Cancer* **13**(7): 529-534.

Navari, R. M., S. E. Gray und A. C. Kerr (2011). "Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial." J Support Oncol **9**(5): 188-195.

Navari, R. M., C. K. Nagy und S. E. Gray (2013). "The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy." Support Care Cancer **21**(6): 1655-1663.

Osoba, D., B. Zee, J. Pater, D. Warr, J. Latreille und L. Kaizer (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): 116-123.

Passik, S. D., J. Lundberg, K. L. Kirsh, D. Theobald, K. Donaghy, E. Holtsclaw, M. Cooper und W. Dugan (2002). "A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain." J Pain Symptom Manage **23**(6): 526-532.

Passik, S. D., R. M. Navari, S. H. Jung, C. Nagy, J. Vinson, K. L. Kirsh und P. Loehrer (2004). "A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group study." Cancer Invest **22**(3): 383-388.

Perez, E. A., P. Hesketh, J. Sandbach, J. Reeves, S. Chawla, M. Markman, J. Hainsworth, W. Bushnell und C. Friedman (1998). "Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study." J Clin Oncol **16**(2): 754-760.

Pirl, W. F. und A. J. Roth (2000). "Remission of chemotherapy-induced emesis with concurrent olanzapine treatment: a case report." Psychooncology **9**(1): 84-87.

Pirri, C., E. Bayliss, J. Trotter, I. N. Olver, P. Katris, P. Drummond und R. Bennett (2013). "Nausea still the poor relation in antiemetic therapy? The impact on cancer patients' quality of life and psychological adjustment of nausea, vomiting and appetite loss, individually and concurrently as part of a symptom cluster." Support Care Cancer **21**(3): 735-748.

Pirri, C., P. Katris, J. Trotter, E. Bayliss, R. Bennett und P. Drummond (2011). "Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study." Support Care Cancer **19**(10): 1549-1563.

Poli-Bigelli, S., J. Rodrigues-Pereira, A. D. Carides, G. Julie Ma, K. Eldridge, A. Hipple, J. K. Evans, K. J. Horgan und F. Lawson (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): 3090-3098.

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

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

Roila, F., P. J. Hesketh und J. Herrstedt (2006). "Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference." Ann Oncol **17**(1): 20-28.

Roila, F., M. Tonato, F. Cognetti, E. Cortesi, G. Favalli, M. Marangolo, D. Amadori, M. A. Bella, V. Gramazio, D. Donati und 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): 675-678.

Roscoe, J. A., P. Bushnow, G. R. Morrow, J. T. Hickok, P. J. Kuebler, A. Jacobs und T. K. Banerjee (2004). "Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma." Cancer **101**(11): 2701-2708.

Sanchez, R. I., R. W. Wang, D. J. Newton, R. Bakhtiar, P. Lu, S. H. Chiu, D. C. Evans und S. E. Huskey (2004). "Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant." *Drug Metab Dispos* **32**(11): 1287-1292.

Sekine, I., Y. Segawa, K. Kubota und T. Saeki (2013). "Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis." *Cancer Sci* **104**(6): 711-717.

Shadle, C. R., Y. Lee, A. K. Majumdar, K. J. Petty, C. Gargano, T. E. Bradstreet, J. K. Evans und R. A. Blum (2004). "Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity." *J Clin Pharmacol* **44**(3): 215-223.

Sharma, E., N. P. Rao und G. Venkatasubramanian (2014). "Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improvement: a review on the Evidence for "metabolic threshold"." *Asian J Psychiatr* **8**: 12-21.

Shinjo, T. und M. Okada (2006). "[Olanzapine use in cancer patients for refractory vomiting]." *Gan To Kagaku Ryoho* **33**(3): 349-352.

Srivastava, M., N. Brito-Dellan, M. P. Davis, M. Leach und R. Lagman (2003). "Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer." *J Pain Symptom Manage* **25**(6): 578-582.

Tan, L., J. Liu, X. Liu, J. Chen, Z. Yan, H. Yang und D. Zhang (2009). "Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting." *J Exp Clin Cancer Res* **28**: 131.

Tollefson, G. D., C. M. Beasley, Jr., P. V. Tran, J. S. Street, J. A. Krueger, R. N. Tamura, K. A. Graffeo und M. E. Thieme (1997). "Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial." *Am J Psychiatry* **154**(4): 457-465.

Urichuk, L., T. I. Prior, S. Dursun und G. Baker (2008). "Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions." *Curr Drug Metab* **9**(5): 410-418.

Vig, S., L. Seibert und M. R. Green (2014). "Olanzapine is effective for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting irrespective of chemotherapy emetogenicity." *J Cancer Res Clin Oncol* **140**(1): 77-82.

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

Wang, X. F., Y. Feng, Y. Chen, B. L. Gao und B. H. Han (2014). "A meta-analysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Sci Rep* **4**: 4813.

Warr, D. (2014). "Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting." *Eur J Pharmacol* **722**: 192-196.

Warr, D. G., P. J. Hesketh, R. J. Gralla, H. B. Muss, J. Herrstedt, P. D. Eisenberg, H. Raftopoulos, S. M. Grunberg, M. Gabriel, A. Rodgers, N. Bohidar, G. Klinger, C. M. Hustad, K. J. Horgan und F. Skobieranda (2005). "Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy." *J Clin Oncol* **23**(12): 2822-2830.

Warr, D. G., J. C. Street und A. D. Carides (2011). "Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy." *Support Care Cancer* **19**(6): 807-813.

Yarker, Y. E. und D. McTavish (1994). "Granisetron. An update of its therapeutic use in nausea and vomiting induced by antineoplastic therapy." *Drugs* **48**(5): 761-793.

8 Thesen

1. Trotz einer leitliniengerechten antiemetischen Prophylaxe treten immer noch bei 20-30% der chemotherapeutisch behandelten Patienten Übelkeit und/ oder Erbrechen auf.
2. Die Durchbruchs-CINV („Breakthrough-CINV“), die definiert ist als chemotherapie-induzierte Übelkeit bzw. Erbrechen, die trotz Standardantiemese auftritt, ist am ehesten multifaktoriell bedingt. Andere Rezeptoren als die Serotonin- und Neurokinin-1-Rezeptoren könnten eine Rolle spielen.
3. Bisher vorrangig eingesetzte Medikamente in der Behandlung der Durchbruchs-CINV sind Benzodiazepine (z.B. Lorazepam) und hoch-dosiertes Metoclopramid. Dies mit allenfalls mäßigem Erfolg und auf Kosten schwerwiegender Nebenwirkungen.
4. Olanzapin blockiert die dopaminergen Rezeptoren D₁, D₂, D₃, D₄, die serotineren Rezeptoren 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆, den Katecholamin-Rezeptor Alpha₁, den Histamin-Rezeptor H₁ sowie muskarinerge und cholinerge Rezeptoren.
5. Durch die Applikation von Olanzapin bei CINV, die trotz der 3-fach Kombination von Granisetron, Dexamethason und Aprepitant auftritt („Breakthrough-CINV“) lässt sich ein höherer therapeutischer Effekt erzielen als mit Metoclopramid.
6. Im experimentellen Arm (Olanzapin-Therapiearm) der vorliegenden Arbeit zeigten 100% der Studienpatienten ein klinisches Ansprechen nach drei Tagen, während im Kontrollarm (Metoclopramid-Therapiearm) 50% der Studienpatienten ein klinisches Ansprechen aufwiesen.
7. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten des experimentellen Armes (Olanzapin-Arm) nachgewiesen werden. Eine Komplette Response [kein Erbrechen, keine „Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <25 mm (und Reduktion um mindestens 10 mm gegenüber der Baseline)] nach 3 Tagen erreichten 75% der Patienten im Olanzapin-Arm und 41,7% im Metoclopramid-Arm.
8. In der vorliegenden Arbeit konnte neben der deutlich effektiveren Wirksamkeit von Olanzapin als Rescue-Medikament im Vergleich zu Metoclopramid bei Durchbruchs-CINV gleichzeitig die gute Verträglichkeit von Olanzapin nachgewiesen werden.
9. Das Nebenwirkungsprofil von Olanzapin erwies sich als sehr günstig, sodass dies kein Hinderungsgrund für dessen kurzfristigen Einsatz ist. Grad 3 oder 4-Toxizitäten, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen könnten, traten nicht auf. Leichter Schwindel und leichte Obstipation wurden bei 2 Studienteilnehmern beobachtet.
10. Die Daten der vorliegenden randomisierten Studie tragen zu einer Erhöhung des „Body of evidence“ der antiemetischen Rescue-Therapie bei Durchbruchs-CINV bei.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Friederike Kramer (ehem. Güntsch)
Geburtstag/Geburtsort: 06.04.1985 in Magdeburg
Adresse: Grünbergerstr. 50; 10245 Berlin
E-Mail: rike_guentsch@web.de

Ausbildung und Qualifikationen

09/1991 - 06/2004 Grundschule und Gymnasium, Schwerin

06/2004 Abitur am Gymnasium Fridericianum Schwerin

09/2004 Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu
Kiel

08/2006 Abschluss des ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

31/08/2009 – 20/12/2009 Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie,
Prof. Dr. med. T. Becker,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

21/12/2010 – 11/04/2010 3. Medizinische Klinik
mit Schwerpunkt Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterolo-
gie und Endokrinologie,
Prof. Dr. med. J. Strotmann,
Städtisches Krankenhaus Kiel

24/05/10-05/07/10 Allgemeine Pädiatrie/ pädiatrische Hämatologie/
Onkologie,
Prof. Dr. med. M. Schrappe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

20/10/2010 Abschluss des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
01/2011 Approbation

Berufliche Laufbahn

01/05/2011-30/09/2013 Ärztin in der Klinik für Innere Medizin IV,
Hämatologie/ Onkologie/ Hämostaseologie,
Prof. Dr. med. Schmoll,
Universitätsklinikum Halle (Saale)

01/10/2013-31/04/2014 Ärztin in der Klinik für Innere Medizin III,
Internistische Intensivstation,
Prof. Dr. med. K. Werdan
Universitätsklinikum Halle (Saale)

01/11/2014-31/01/2015 Ärztin in der Klinik für Innere Medizin,
Klinik für Gastroenterologie und
Interventionelle Endoskopie,
Prof. Dr. med. Pohl
Vivantes Klinikum im Friedrichshain-Berlin

Seit 01/02/2015 Ärztin in der Zentralen Rettungsstelle,
Vivantes Klinikum im Friedrichshain-Berlin,
Dr. med. Kellner

Berlin, den 30.01.2015

Selbstständigkeitserklärung

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

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

Berlin, den 30.01.2015

Erklärung über frühere Promotionsversuche

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

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

Berlin, den 30.01.2015

Danksagung

Ich danke Professor Hans-Joachim Schmoll für besonders wertvolle Jahre meiner beruflichen Laufbahn. Ich danke ihm für seine stete Gesprächsbereitschaft und seinem unermüdlichem Einsatz für unsere onkologischen Patienten. Ihm habe ich zu großem Anteil meine Begeisterung für die Onkologie zu verdanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an Professorin Karin Jordan, für ihre unerschöpflichen motivierenden Worte zur Verfassung der Dissertation und ihre stete Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung, ohne dass sie jemals Herzlichkeit, Humor und Geduld missen ließ. Zum anderen danke ich im Besonderen Dr. Franziska Jahn für ihre freundschaftliche Begleitung sowie konstruktive Kritik bei der Verfassung. Beide waren die treibende Kraft für die Umsetzung der Dissertation.

Ich danke meinen Eltern für ihre immerwährend liebevolle und humorvolle Art, mit der sie mir stets die notwendige Besonnenheit und Zuversicht zur Verfassung der Dissertation ermöglicht haben.

Ebenso danke ich meinen Großeltern für stets offene Ohren, offene Arme, offene Herzen und ehrliche Worte.

David Kramer danke ich für seine unermüdliche Unterstützung, unendliche Geduld, für die immer richtigen Worte zur richtigen Zeit und wunderbare gemeinsame Auszeiten.

Ich danke Familie und Freunden, insbesondere Angelika, Uwe, Maria und Anne Hüttenrauch, für ihre familiäre und freundschaftliche Nähe und fröhliche gemeinsame Zeiten, die den notwendigen Rückwind für die Verfassung der Dissertation gegeben haben.

Timo Behlendorf danke ich einfach auf ganzer Linie für viele neue Lachfalten. Sein herzlicher Umgang mit Kollegen und Patienten wird mir immer ein Vorbild bleiben.

Mike Scheimann und Tobias Leithold danke ich ganz herzlich für die geduldige Vermittlung Excel-spezifischer Kniffe.