

Aus dem Department für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin IV - Onkologie/Hämatologie/Hämostaseologie
(Direktor: Prof. Dr. Hans Joachim Schmoll)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Pathomechanismen-basierte neue Prophylaxe- und Therapieansätze des chemotherapie-induzierten Erbrechens

Habilitation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. habil.

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

von Dr. med. Karin Luise Johanna Jordan
geb. am 13.02.1974 in Hildesheim

Gutachter:

1. Prof. Dr. Wilfried Mau, Universität Halle
2. Prof. Dr. Reinhard Andressen, Universität Regensburg
3. Prof. Dr. Anthony D. Ho, Universität Heidelberg

Kurzreferat

Bei der Chemotherapie maligner Tumoren gilt die Verhinderung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen als wesentlichster Bestandteil supportiver Therapiemaßnahmen, da diese Nebenwirkungen den Patienten neben seiner Grunderkrankung erheblich beeinträchtigen. Trotz Anwendung evidenzbasierter, optimaler antiemetischer Therapiestrategien erbricht etwa ein Drittel der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Spektrum zytostatika-induzierten Erbrechens auf der Grundlage pathophysiologischer Mechanismen zu veranschaulichen und die Optimierung darauf basierender antiemetischer Therapiestrategien aufzuzeigen. Serotonin und Substanz P lösen über eine spezifische Rezeptorbindung am 5-HT₃-Rezeptor (Serotonin) bzw. Neurokinin-1-Rezeptor (Substanz P) Übelkeit und Erbrechen bei der Chemotherapie aus und definieren damit die wesentlichen Zielstrukturen antiemetischer Wirkstoffe.

Die Ergebnisse der dargestellten Studien ermöglichen die kritische Diskussion und evidenzbasierte Erweiterung und Modifikation geltender antiemetischer Leitlinien. Dazu zählt insbesondere der interindividuelle Vergleich der antiemetischen Wirksamkeit der verschiedenen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in einer Metaanalyse. In einer weiteren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die antiemetische Potenz der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten der von Metoclopramid in der verzögerten Phase bei moderat emetogener Chemotherapie des Erbrechens nicht überlegen ist. Erstmals wurde die antiemetische Wirksamkeit und Verträglichkeit des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant bei der Mehrtages- und Hochdosis-Chemotherapie sowie bei der moderat emetogenen nicht anthrazyklin/cyclophosphamid basierten Chemotherapie belegt. Untersuchungen zur Lebensqualität von Tumorpatienten identifizierten verschiedene patientenspezifische prädiktive Faktoren, unter anderem ängstlich akzentuierte Persönlichkeitszüge als individuelle Risikofaktoren für chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen. Ein Modell zur kombinierten Antiemetikaaufbereitung in einer Suspensionslösung mit dem Ziel einer praktikableren Anwendung im klinischen Alltag wurde entwickelt.

Die Arbeit verdeutlicht, dass zur möglichst vollständigen Verhinderung chemotherapie-assoziiertes Übelkeit und Erbrechen nicht ausschließlich die Entwicklung weiterer, auf derzeit noch unbekanntem Pathomechanismen basierender Antiemetika ausreicht. Gleichzeitig ist in Kenntnis häufig unzureichend umgesetzter antiemetischer Leitlinien deren wiederholte Prüfung und Anpassung insbesondere unter Aspekten der logistischen und wirtschaftlichen Praktikabilität im klinischen Alltag erforderlich.

Jordan, Karin

Pathomechanismen-basierte neue Prophylaxe- und Therapieansätze des chemotherapie-induzierten Erbrechens

Halle, Univ., Med. Fak. Habil, 94 Seiten, 2009

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HT ₃ -RA	5-Hydroxytryptamin-Rezeptorantagonist (Serotonin-Rezeptorantagonist)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
CI	Confidence Intervall
CINV	Chemotherapy induced nausea and vomiting
CTC	Common Toxicity Criteria
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
FDA	Federal drug administration
HD	Hochdosis
HD-PEI	Hochdosis-Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
HD-ICE	Hochdosis-Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GPCR	G protein-coupled receptor
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
i.v.	intravenös
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK	Neurokinin
NK-1-RA	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist
OR	Odds ratio
PCNV	Postchemotherapy nausea and vomiting
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PET	Positronen Emissions Tomographie
p.o.	per os
QLQ-30	Quality of life questionnaire der EORTC, 30 Fragen
SPA-RQ	Substance P antagonist receptor quantifier
SNP	Single nucleotide polymorphism
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Kurzreferat	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
2 Pathophysiologie des chemotherapie-induzierten Erbrechens.....	9
2.1 Definitionen „Akutes/verzögertes/antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit“	9
2.2 Die wichtigsten Neurotransmitter: Serotonin und Substanz P.....	9
2.2.1 Serotonin und der 5-HT ₃ -Rezeptor.....	10
2.2.2 Substanz P und der Neurokinin-1-Rezeptor.....	13
2.3 Pathophysiologie des akuten chemotherapie-induzierten Erbrechens .	16
2.4 Pathophysiologie des verzögerten chemotherapie-induzierten Erbrechens.....	19
2.5 Pathophysiologie des antizipatorischen chemotherapie-induzierten Erbrechens.....	20
2.6 Weitere Pathomechanismen des chemotherapie-induzierten Erbrechens	20
3 Risikofaktoren für chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen.....	23
3.1 Emetogenes Potential der Zytostatika	23
3.2 Patientenspezifische Risikofaktoren.....	25
3.2.1 Weitere, neu evaluierte patientenspezifische Risikofaktoren	26
4 Antiemetische Medikamente.....	28
4.1 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten (5-HT ₃ -RA)	28
4.1.1 Pharmakologische Profile der 5-HT ₃ -RA.....	29
4.1.2 5-HT ₃ -RA in der Prophylaxe des akut auftretenden Erbrechens.....	31
4.1.3 5-HT ₃ -RA in der Prophylaxe des verzögert auftretenden Erbrechens.....	31
4.1.4 Dosierung der 5-HT ₃ -RA	32
4.1.5 Vergleich der klinischen Wirksamkeit der verschiedenen 5-HT ₃ -RA	34
4.1.6 Nebenwirkungen der 5-HT ₃ -RA.....	38
4.2 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA)	39
4.2.1 Pharmakologisches Profil von Aprepitant.....	39
4.2.2 Aktuelle Studienlage der NK-1-RA	40
4.2.2.1 Aprepitant	40
4.2.2.2 Casopitant	50
4.2.3 Dosierung-Aprepitant	52
4.2.4 Nebenwirkungen	53
4.3 Steroide	54
4.3.1 Pharmakologisches Profil von Dexamethason.....	54
4.3.2 Dosierung.....	54
4.3.3 Nebenwirkungen	55
4.4 Metoclopramid	56

4.4.1	Metoclopramid in der verzögerten Phase des Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie	56
4.4.2	Dosierung und Nebenwirkungen von Metoclopramid	59
4.5	Weitere Antiemetika	59
4.5.1	Klassische Neuroleptika	59
4.5.2	Atypisches Neuroleptikum Olanzapin	59
4.5.3	Benzodiazepine	60
4.5.4	Antihistaminika	60
5.	Antiemetische Prophylaxe und Therapie, standard-gemäßes praktisches Vorgehen	61
5.1	Prophylaxe des akuten Erbrechens	63
5.1.1	Hoch emetogene Chemotherapie	63
5.1.2	Moderat emetogene Chemotherapie	63
5.1.3	Gering emetogene Chemotherapie	63
5.1.4	Minimal emetogene Chemotherapie	64
5.2	Prophylaxe des verzögerten Erbrechens	64
5.2.1	Hoch emetogene Chemotherapie	64
5.2.2	Moderat emetogene Chemotherapie	64
5.2.3	Gering und minimal emetogene Chemotherapie	65
5.3	Therapie des antizipatorischen Erbrechens	65
5.4	Therapie bei nicht ausreichender antiemetischer Wirksamkeit	65
5.5	Antiemetische Prophylaxe bei Mehrtages-Chemotherapie	66
5.6	Antiemetische Prophylaxe bei Hochdosis-Chemotherapie	66
6	Praktikabilität der antiemetischen Therapie	67
7	Aktuelle Entwicklungen in der antiemetischen Therapie	68
8	Schlussfolgerung	69
	Literaturverzeichnis	71
	Liste der Originalarbeiten zur Habilitationsschrift	84
	Thesen	85
	Lebenslauf	89
	Erklärungen	93
	Danksagung	94

1 Einleitung

Das Spektrum medikamentöser als auch strahlentherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten für onkologische Patienten erfuhr in den vergangenen Jahren eine deutliche Erweiterung und Differenzierung. Einerseits wurden die Indikationen zu einer adjuvanten und neoadjuvanten Therapie bei verschiedenen soliden Tumoren ausgeweitet, andererseits sind systemische und/oder radiotherapeutische Behandlungsoptionen zunehmend auch älteren Patienten zugänglich. Gleichzeitig ermöglichen neu eingeführte onkologische Substanzklassen und biologisch basierte Medikamente, wie spezifische Inhibitoren zellulärer Tyrosinkinase oder monoklonale Antikörper, spezifischere Therapieansätze.

Die Vielzahl von Neuerungen in der Tumorthherapie sowie die Erkenntnis, dass eine symptomlindernde Behandlung auch einer optimalen Begleittherapie bedarf, lassen die Bedeutung supportiver Aspekte in gleichem Maße steigen. Die Supportivtherapie in der Onkologie umfasst Maßnahmen, die optimale Behandlungsvoraussetzungen für den Patienten schaffen und damit auch die praktische Umsetzung neuer Therapiestrategien ermöglichen. Dazu gehört in erster Linie die patientenspezifische Verringerung akuter und chronischer therapie- und krankheitsbedingter Nebenwirkungen, um insbesondere auch in palliativer Intention die Lebensqualität zu erhalten oder gar zu verbessern und nicht in Folge der Therapie zu gefährden.

Bei Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen sind die häufigsten unangenehmen Begleitsymptome Erschöpfung und Müdigkeit (Fatigue), Schmerzen, Appetitverlust, Mundtrockenheit, Völlegefühl, Atemnot, Gewichtsabnahme, Husten und Angst. Als häufigste Nebenwirkungen der Chemotherapie gelten Übelkeit und Erbrechen, Alopezie, ausgeprägte Fatigue, Diarrhoe, trockene Haut, Infektionen, Schlafstörungen, Stomatitis und Geschmacksveränderungen. Basierend auf den verschiedenen klinischen Symptomkomplexen kann die supportive onkologische Therapie in folgende Aufgabenbereiche gegliedert werden:

- antiemetische Therapie bei Chemotherapie und Strahlentherapie
- Prophylaxe und Therapie der Knochenmarkinsuffizienz, z. B. durch Steigerung der Granulopoese oder Erythropoese mit Wachstumsfaktoren
- Ersatz zellulärer Blutbestandteile
- Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Neutropenie

- Schmerztherapie
- Ernährungstherapie
- Anlage und Pflege venöser Zugänge
- Pflege von Haut- und Schleimhaut (Zytoprotektion) bei Strahlen- oder Chemotherapie
- psychosoziale Betreuung des Patienten und seiner Angehörigen
- Therapie und Prophylaxe von Fatigue
- Rehabilitation

Die Supportivtherapie verfolgt dabei die Auffassung über die ganzheitliche Betrachtung des an einem Tumor Erkrankten. Der Patient sollte dabei nicht nur als eine Person gesehen werden, deren Tumor sich in Folge der Therapie verkleinert, sondern deren individuelle Bedürfnisse im Gesamtkonzept der Behandlung Berücksichtigung finden müssen. Eine Behandlung maligner Erkrankungen kann daher nur dann effizient und sinnvoll sein, wenn begleitende supportive Maßnahmen adäquat eingesetzt werden.

Die Verhinderung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen zählt zu den wesentlichsten Bestandteilen der supportiven Therapie. Diese Nebenwirkungen werden von Patienten als besonders belastend erlebt (Tabelle 1). Eine optimale antiemetische Prophylaxe verbessert nicht nur die Lebensqualität des Patienten sondern beeinflusst maßgeblich den Erfolg der antitumoralen Therapie durch Verhinderung unerwünschter Behandlungsverzögerungen oder –abbrüche.

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

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

Vor Einführung der 5-Hydroxytryptamin-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-RA) zählten Übelkeit und Erbrechen zu den häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie. Mit den in den 90iger Jahren eingeführten 5-HT₃-RA und den 2003 zugelassenen Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten stehen nunmehr ausgesprochen potente Antiemetika zur Verfügung. Dennoch treten trotz leitliniengerechter Therapie bei ca. 20-30% der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf; die Inzidenz von Übelkeit ist mit ca. 40-50% sogar ungleich höher (Henry et al., 2008; Hesketh, 2008; Hesketh et al., 2003; Poli-Bigelli et al., 2003). Zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen sollten daher anstreben, Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen der Chemotherapie gänzlich zu verhindern. Neben der Entwicklung weiterer auf neuen Pathomechanismen basierender Antiemetika und deren Einführung in die Klinik gilt es aber auch, derzeit verfügbare Medikamente gemäß der evidenzbasierten antiemetischen Leitlinien korrekt in der täglichen Praxis einzusetzen.

Nachfolgend werden die Pathophysiologie der Emesis, die antiemetischen Substanzen und antiemetischen Leitlinien mit den entsprechenden wissenschaftlichen Beiträgen unserer Arbeitsgruppe vorgestellt.

2 Pathophysiologie des chemotherapie-induzierten Erbrechens

Das Grundproblem der antiemetischen Therapie liegt in der Komplexität der zentralen Steuerung von Übelkeit und Erbrechen. Die genaue neuroanatomische Struktur und funktionelle Bedeutung der beteiligten Neurotransmitter sind noch nicht abschließend geklärt. In Abhängigkeit vom emesis-auslösenden Stimulus werden verschiedene Regelkreise mit deren spezifischen Neurotransmittern aktiviert, so dass receptorspezifische Arzneimittel meist nur gegen eine Art des Erbrechens wirksam sind (Hesketh, 2008; Perez, 1995; Roila et al., 2002; Wilder-Smith et al., 1993).

2.1 Definitionen „Akutes/verzögertes/antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit“

Basierend auf zeitlichen Gesichtspunkten werden beim chemotherapie-induzierten Erbrechen grundsätzlich drei Formen unterschieden: das akute, das verzögerte und das antizipatorische Erbrechen mit Vermittlung durch entsprechende Neurotransmitter.

- **akutes Erbrechen/Übelkeit:** innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie/Strahlentherapie auftretend, hauptsächlich durch **Serotonin-Freisetzung** aus enterochromaffinen Zellen des Dünndarms vermittelt
- **verzögertes Erbrechen/Übelkeit:** nach 24 Stunden bis zu 5 Tagen im Anschluß an eine Chemotherapie/Strahlentherapie auftretend, hauptsächlich durch **Substanz-P** vermittelt
- **antizipatorisches Erbrechen/Übelkeit:** Entwicklung in Folge klassischer Konditionierung nach bereits aufgetretener Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer stattgehabten Chemotherapie/Strahlentherapie. Diese Symptome treten dabei meist beim Gedanken an die Chemotherapie vor der geplanten Gabe auf.

2.2 Die wichtigsten Neurotransmitter: Serotonin und Substanz P

Nach derzeitiger pathophysiologischer Auffassung sind die wesentlichen an der chemotherapie-induzierten Emesis beteiligten Neurotransmitter Serotonin und Substanz P.

2.2.1 Serotonin und der 5-HT₃-Rezeptor

Funktionelle Bedeutung des Serotonins: In der Peripherie fungiert Serotonin als wesentlicher Mediator der Blutgerinnung (Thrombozytenaggregation) sowie als Vasokonstriktor; durch seine kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur beeinflusst es die Darmmotilität. Im ZNS ist Serotonin neben dem Mechanismus des Erbrechens in viele weitere physiologische Funktionen (Kontrolle von Schlaf-Wach-Rhythmus und Nahrungsaufnahme, neuroendokriner Funktionen, Affektverhalten, Wärmehaushalt, kardiovaskuläre Funktionen, Sexualverhalten, spinale Motorik, Schmerzverarbeitung) involviert (Gale, 1995; Marsden, 1991).

Der Serotonin-Stoffwechsel: Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Indolamin mit einem Molekulargewicht von 176 Dalton. Sein Gesamtbestand im Körper beträgt 5-10 mg. Mit der Nahrung aufgenommenes Tryptophan wird vorwiegend in der Leber und den enterochromaffinen Zellen zu Serotonin metabolisiert, ein geringerer Teil penetriert durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS. Durch Hydroxylierung entsteht dabei zunächst in der Leber 5-Hydroxytryptophan (Schrittmacherenzym der Serotoninsynthese), durch dessen anschließende hepatische und enterale Decarboxylierung (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase) wird Serotonin gebildet (Abbildung 1) (Andrews and Bhandari, 1993). 90% des Serotonins verbleiben im Gastrointestinaltrakt, wobei die enterochromaffinen Zellen den Hauptspeicherort darstellen. Nur ein Zehntel davon befindet sich in den Neuronen des Darms. Weitere 5% des körpereigenen Serotonins befinden sich in Thrombozyten, Mastzellen, peripheren Arterien und anderen inneren Organen. Die restlichen 5% des Serotonins sind in serotonergen Neuronen des ZNS, vor allem im paramedianen Bereich der Raphekerne und der Formation reticularis, lokalisiert.

Verschiedene Stimuli verursachen die Freisetzung des Serotonins aus den enterochromaffinen Zellen. Dazu zählen Neurotransmitter, aber insbesondere auch die direkte Schädigung der enterochromaffinen Zellen durch Zytostatika und eine Zytostatika-induzierte Radikalbildung der Darmschleimhaut (Hesketh, 2008; Miller et al., 1994a). Auf den damit getriggerten Mechanismus des Erbrechens wird nachfolgend im Kapitel 2.3 detailliert eingegangen.

Der Abbau des Serotonins erfolgt vorwiegend in der Leber (Tryptophan-Pyrolase), aber auch in der Dünndarmwand und im Gehirn. Durch das mitochondriale Enzym Monoaminoxidase (MAO) wird Serotonin zu 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIES, 5-HIAA) abgebaut, wobei freies, ungebundenes Serotonin durch MAO Typ A,

zytoplasmatisches Serotonin durch MAO Typ B metabolisiert wird. 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure wird aufgrund seiner Relevanz als Surrogatparameter bei der Emesis in den nachfolgenden Kapiteln (2.4 und 4.1.3) diskutiert (Janes et al., 1998; Jordan et al., 2007c). Ein alternativer renaler Abbauweg zu Xanthurensäure ist möglich.

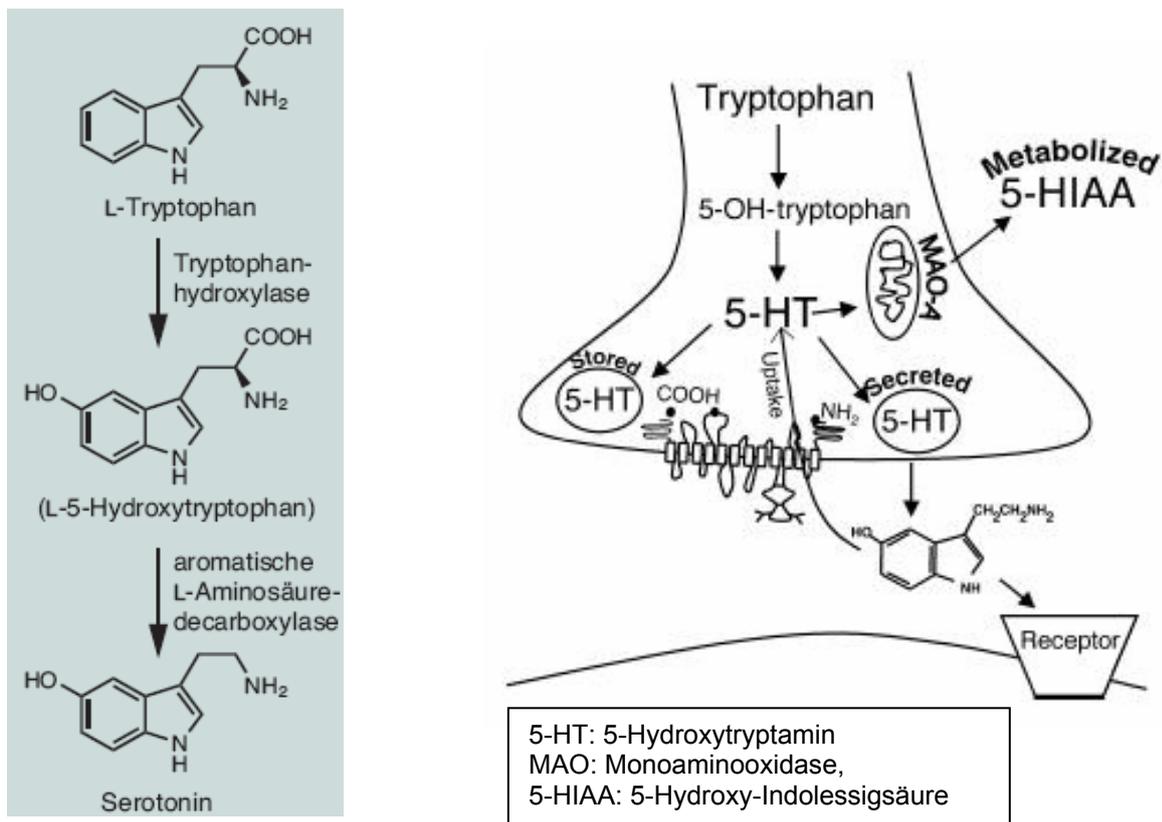


Abbildung 1: Serotonin-Biosynthese aus Tryptophan, modifiziert nach (Andrews and Bhandari, 1993)

Der 5-HT₃-Rezeptor. Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein serotoninabhängiger Kationenkanal, der eine rasche Depolarisation des Neurons durch Einstrom von Kationen vermittelt. Er ist der einzige Ionenkanal-gekoppelte Rezeptor innerhalb der Familie der sieben 5-HT-Rezeptoren mit 16 Rezeptorsubtypen (Abbildung 2); die Signalvermittlung der übrigen Rezeptoren erfolgt G-Protein gekoppelt. Serotonin bewirkt am 5-HT₃-Rezeptor durch einen gesteigerten Na⁺-Influx eine für einen Ionenkanal typische rasche, kurz anhaltende Depolarisierung mit einer minimalen Verzögerungszeit von 7,5 ms und einem Anstieg von weniger als 50ms Dauer. Diese mündet in einem raschen Anstieg der Ca²⁺-Konzentration im Zytosol durch einen Ca²⁺-Influx sowie einer Mobilisierung intrazellulärer Depots und einer modulierten Freisetzung diverser

Neurotransmitter wie Azetylcholin, Dopamin, GABA, Serotonin und auch Substanz P (Andrews and Bhandari, 1993; Hesketh, 2008; Peroutka and Snyder, 1979).

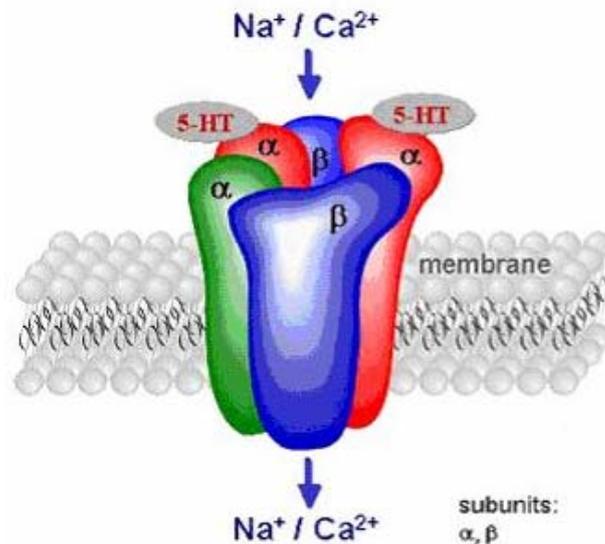


Abbildung 2: Der 5-HT₃-Rezeptor (Walstab et al., 2008)

5-HT₃-Rezeptoren befinden sich

- a) auf prä- und postganglionären Neuronen des peripheren Nervensystems bzw. in sensorischen und autonomen peripheren Ganglien (z.B. Ganglion stellatum, enterochromaffine Zellen, afferente Neurone des vagalen Ganglion nodosum, Plexus myentericus und Plexus submucosus) und
- b) im Gehirn vorwiegend in kortikalen und limbischen Regionen (Hippocampus, entorhinaler Cortex, Amygdala, Hinterhornganglien, Tractus spinothalamicus), wobei die höchste Konzentration an 5-HT₃-Rezeptoren im Hirnstamm (Area postrema, Nucleus tractus solitarii, Nucleus dorsalis nervi vagi) erreicht wird (Carpenter et al., 1983; Peroutka and Snyder, 1981). Der hohen Dichte von 5-HT₃-Rezeptoren in der Area postrema am Boden der Rautengrube kommt pathophysiologisch eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung von chemotherapie-induziertem Erbrechen zu.

In Liganden-Bindungsstudien wurde die unterschiedlich hohe Dichte von 5-HT₃-Rezeptoren im ZNS nachgewiesen (Moullignier, 1994) (Abbildung 3). Interessanterweise befinden sich 5-HT₃ Rezeptoren auch auf Monozyten, T-Lymphozyten, dendritischen Zellen und Makrophagen.

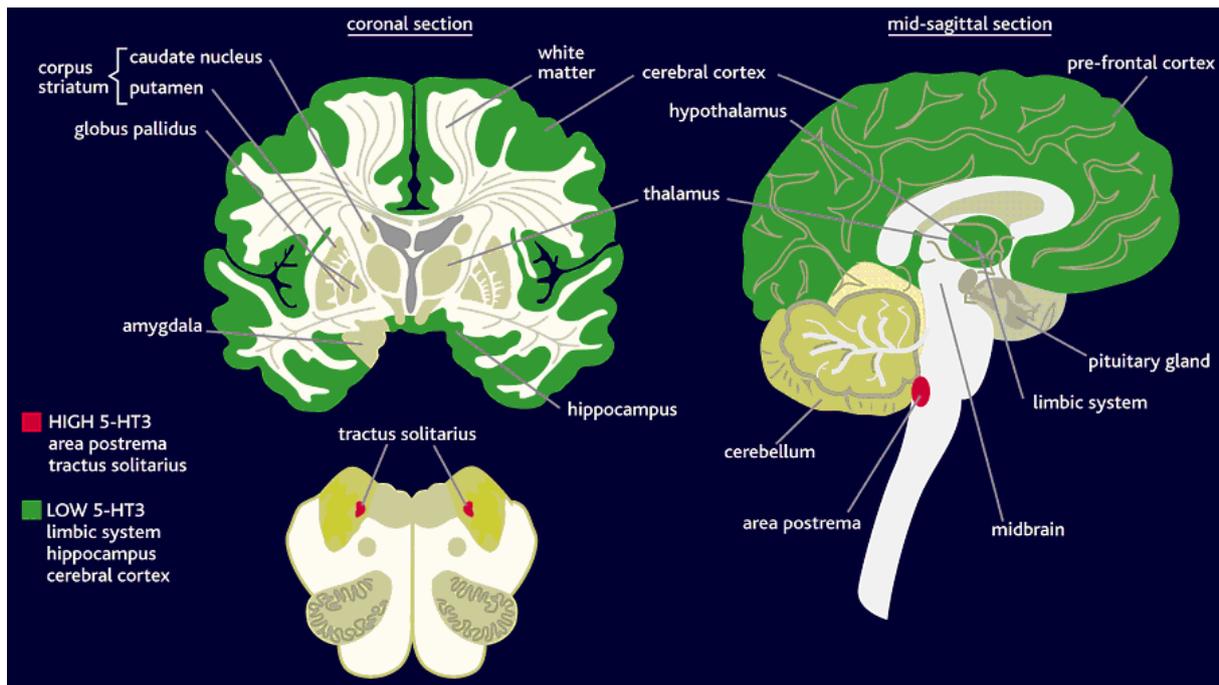


Abbildung 3: Verteilung der 5-HT₃-Rezeptoren im ZNS, modifiziert nach (Miller et al., 1994b; Moulignier, 1994; Peroutka and Snyder, 1981)

2.2.2 Substanz P und der Neurokinin-1-Rezeptor

Neurokinine (früher auch als Tachykinine bezeichnet) sind kurzkettige Neuropeptide, die sich ubiquitär im Körper unter Einbezug des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems befinden. Zu den Neurokininen gehören die Neuropeptide Substanz P, Neurokinin A und B sowie die Substanz K. Substanz P, ein aus 11 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, besitzt die höchste Affinität zum NK-1-Rezeptor und gilt als der am besten untersuchteste Vertreter der Neurokinine. Substanz P wurde 1931 erstmalig als weißes Pulver („Powder“) aus Hirngewebe und Pferdedarm isoliert, wo es physiologisch in den Vesikeln der enterochromaffinen Zellen vorkommt (US and Gaddum, 1931). Das Vorkommen der Substanz P variiert und erreicht insbesondere in der grauen Hirnsubstanz mit Betonung im Tractus solitarius, der Chemorezeptor-Trigger-Zone, im dorsalen Vagus kern, der Formatio reticularis und den Raphekernen sowie auch in Basalganglien und im limbischen System seine maximale Konzentration (Hokfelt et al., 2001). Sie konnte jedoch auch in den spinalen Hinterwurzeln, im Spinalganglion und Truncus sympathicus als auch in peripheren autonomen Nerven nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit exogen zugeführter Substanz P beträgt nur wenige Minuten. Die Metabolisierung erfolgt nach

tierexperimentellen Ergebnissen primär durch enzymatische Spaltung durch Endopeptidasen.

Substanz P gilt als wesentlicher Transmitter beim zytostatika-induzierten Erbrechen, wirkt stimulierend auf die glatte Muskulatur des Darmes und der Bronchien, fördert die Salivation und Chemotaxis. Die immunreaktiven Eigenschaften in vielen Organsystemen werden unter anderem durch die leukozytäre Expression von Substanz P als auch des NK-1-Rezeptors getragen (Wahlestedt, 1998). Substanz P wirkt vasodilatatorisch über endothelial gebundenes Stickstoffmonoxid (Romero et al., 1999). Als Transmitter ist Substanz P an der Schmerzleitung und –verarbeitung (insbesondere Nozizeption im ersten afferenten Neuron) sowie aufgrund seiner Kollokalisierung mit anderen Transmittern (Serotonin, Dopamin, GABA, Azetylcholin) an Stressreaktionen und der Neuromodulation von affektivem Verhalten beteiligt (Blier et al., 2004; DeVane, 2001; Herpfer and Lieb, 2005).

Sowohl das intestinal freigesetzte Serotonin (aktiviert 5-HT₃-Rezeptoren des N. vagus) als auch die Substanz P (aktiviert NK-1-Rezeptoren) besitzen über deren spezifische Rezeptoren eine Afferenz zu den wesentlichen Strukturen des „central pattern generators“, der früher als Brechzentrum bezeichnet wurde (Nucleus tractus solitarii und Nucleus dorsalis nervi vagi) (Blier et al., 2004). Die externe Zufuhr von Substanz P führte nach kurzer Latenz im Tierversuch zur Auslösung von Übelkeit und Erbrechen (Huskey et al., 2003). Auch Zytostatika induzieren eine Freisetzung von Substanz P aus den Vesikeln der enterochromaffinen Zellen. Bedeutender scheint aber die Freisetzung von Substanz P aus den zentralen Neuronen des Nucleus tractus solitarii und der Area postrema selbst zu sein, die eine Aktivierung dortiger NK-1-Rezeptoren zur Folge hat.

Der Neurokinin-1-Rezeptor.

Bisher sind drei verschiedene Rezeptor-Subtypen für Neurokinine bekannt: der NK-1, NK-2 und NK-3 Rezeptor. Sie gehören zur Klasse der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR) (Hokfelt et al., 2001). Strukturell wird der NK-1-Rezeptor zu der Superfamilie der heptahelikalen Transmembranproteine gezählt. Er besteht aus 7 Untereinheiten, die durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden sind (Abbildung 4a). Substanz P besitzt eine Affinität zu allen drei Rezeptoren, die größte jedoch für den NK-1-Rezeptor. Dieser bindet Substanz P am extrazellulären Ende der Helix an der extrazellulären Schleife, wie in Abbildung

4a (linkes Bild) dargestellt ist. Die in Bild 4b gezeigten 7 transmembranösen Untereinheiten zeigen in einer anderen Darstellungsform die Bindungstellen (rot) für einen NK-1-RA (Pfeil). Diese Bindungstellen für den NK-1-RA liegen interessanterweise tiefer in den transmembranären Strukturen.

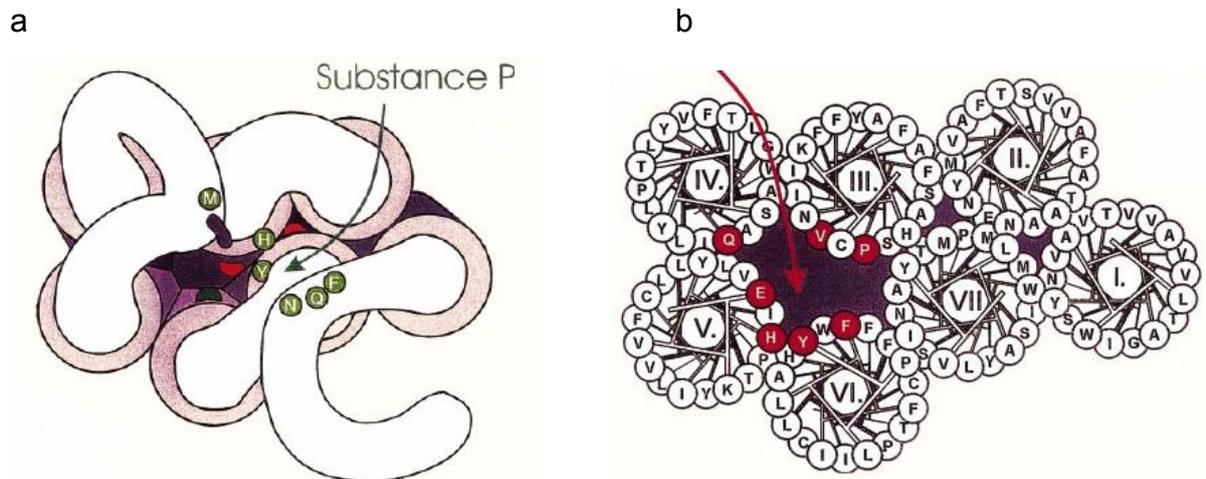


Abbildung 4: Neurokinin-1-Rezeptor (die grünen Kreise markieren die Bindungsstellen von Substanz P), modifiziert nach (Hokfelt et al., 2001)

NK-1-Rezeptoren sind vorwiegend im ZNS lokalisiert, kommen jedoch auch im Gastrointestinaltrakt vor (Diemunsch and Grelot, 2000; Hokfelt et al., 2001). Für die Darstellung von Neurokinin-1-Rezeptoren im PET wurde ein spezieller Tracer mit der Bezeichnung SPA-RQ (Substance P antagonist receptor quantifier) entwickelt (Del Rosario et al., 1993). Dieser Tracer weist eine hohe Affinität zum NK-1-Rezeptor, eine geringe unspezifische Bindungsfähigkeit sowie eine gute Penetration über die Blut-Hirn-Schranke auf. Abbildung 5 zeigt die Tracerbindung an NK1-Rezeptoren im Gehirn eines gesunden männlichen Probanden vor (linkes Bild) und nach (rechtes Bild) Verabreichung des NK-1-RA Aprepitant (linkes Bild) (Bergstrom et al., 2004). Aprepitant ist in der Lage, die NK1-Rezeptoren zu mehr als 90% zu besetzen (Duffy et al., 2002).

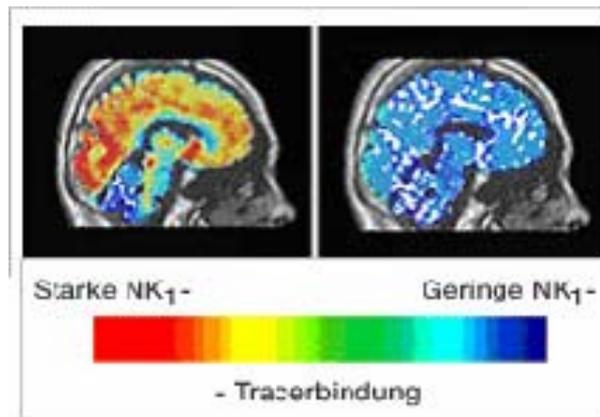


Abbildung 5: Verteilung der NK-1-Rezeptoren im Hirn und die Blockade der Rezeptoren durch den NK-1-RA Aprepitant (Bergstrom et al., 2004).

2.3 Pathophysiologie des akuten chemotherapie-induzierten Erbrechens

Definitionsgemäß tritt das akute Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie auf und wird hauptsächlich durch Serotonin vermittelt. Der Pathomechanismus umfasst komplexe Mechanismen, die nachfolgend erläutert werden. Nachfolgende neuroanatomische Strukturen, die sich in der Medulla oblongata relativ nah am Boden des 4. Ventrikels befinden, sind daran beteiligt:

1. *Nucleus tractus solitarii*: sensorische und sensible Afferenzen des
 - a) N. glossopharyngeus (IX) und N. facialis (VII); (vorwiegend Geschmack und Schleimhautinnervation von Zunge und Pharynx) und des
 - b) N. vagus (X; Schleimhautinnervation von Brust- und Bauchraum über das Ganglion nodosum). Verbindung zum Nucleus dorsalis nervi vagi, zu viszerale Zentren der Formation reticularis und vegetativen Kernen des Spinalmarks
2. *Nucleus dorsalis nervi vagi*: viszeral-efferent (parasympathisch) zu den Eingeweiden von Brust- und Bauchraum bis zur Flexura coli sinistra. Afferenzen vom Hypothalamus, olfaktorischen System, von autonomen Zentren der Formation reticularis sowie vom Nucleus tractus solitarii
3. *Nucleus ambiguus*: gemeinsames motorisches Kerngebiet des N. glossopharyngeus (IX), des N. vagus (X) und N. accessorius (XI). Afferenzen vom Nucleus tractus solitarii und Nucleus spinalis nervi trigemini (V) sowie der

4. *Area postrema* (synonym *Chemorezeptor-Trigger-Zone*): Region hoher Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke am Boden der Rautengrube, die somit für hämatogene Endo- und Exotoxine sowie für liquoreigene Stimuli zugänglich ist. Zusätzlich besitzt sie aber auch Afferenzen aus dem Nucleus tractus solitarii und übergeordneten kortikalen Strukturen.

Die Existenz eines von Wang und Borison vor 60 Jahren postulierten zentralen Brechzentrums in der Medulla oblongata (Wang and Borison, 1950) wurde inzwischen verworfen. Nunmehr scheinen komplexe Netzwerke neuronaler Verflechtungen innerhalb der ventralen Medulla oblongata (unter Einbezug der unter 1-4 genannten Strukturen) afferente Informationen zu verarbeiten und den Vorgang der Emesis zu generieren. Die Gesamtheit dieser Strukturen wird als Schaltstelle („central pattern generator“) (Fukuda and Koga, 1992) bezeichnet (Abbildung 6) (Hesketh, 2008).

Die emetogene Stimulation dieser Schaltstelle kann über 4 Afferenzen erfolgen:

- Abdominale viszerale Afferenzen des Nervus vagus: hämatogene oder lokale Irritationen der intestinalen Mukosa (z. B. Zytostatika, Bestrahlung) führen zur exozytotischen Freisetzung von vorwiegend Serotonin, aber auch Substanz P und Cholezystokinin aus den enterochromaffinen Zellen (s. Abbildung 6). Diese stimulieren über eng benachbarte 5-HT₃-, NK-1 und Cholezystokinin-Rezeptoren die terminalen vagalen Enden und übermitteln die Afferenz zum Nucleus tractus solitarii und geringgradig zur Chemorezeptor-Trigger-Zone. Dem vagalen Mechanismus wird derzeit die größte pathogenetische Bedeutung bei chemotherapie-induziertem Erbrechen beigemessen.
- Afferenz über die Chemorezeptor-Trigger-Zone: Ausgehend von tierexperimentellen Beobachtungen, wo eine Bindung von Opioiden und dopaminergen Substanzen an der Chemorezeptor-Trigger-Zone Erbrechen auslöste (Carpenter et al., 1983) ist ein analoger Mechanismus durch Medikamente (z.B. Zytostatika, Opioide, Glykoside) auch beim Menschen denkbar.

2.4 Pathophysiologie des verzögerten chemotherapie-induzierten Erbrechens

Serotonin spielt beim verzögerten chemotherapie-induzierten Erbrechen (Tag 2-5 nach Chemotherapie) nur eine untergeordnete Rolle (Wilder-Smith et al., 1993). Es konnte gezeigt werden, dass 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIES; 5-HIAA) als Metabolit des Serotonins 6 Stunden nach der Chemotherapie seinen Ausschüttungspeak aufweist und bereits nach 16 Stunden seinen Ausgangswert wieder erreicht hat (s. Abbildung 7). Daher liegt nahe, dass dem verzögerten Erbrechen vom Serotoninstoffwechsel abweichende Pathomechanismen zugrunde liegen (Geling and Eichler, 2005; Jordan, 2006).

In den letzten Jahren ist zunehmend die Substanz P in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen zur Emesis gerückt, nachdem dieses Neuropeptid ebenfalls im Gastrointestinaltrakt und in der Chemorezeptor-Trigger-Zone nachgewiesen worden war (Bergstrom et al., 2004; DeVane, 2001). Substanz P bindet spezifisch an den intestinalen und zerebralen NK-1-Rezeptor, der das emetogene Signal vermittelt (Chawla et al., 2003). NK-1-RA blockieren ein breites Spektrum an emetischen Stimuli, insbesondere aber verhindern sie wirkungsvoll das verzögerte Erbrechen. Für die Pathogenese des verzögert auftretenden Erbrechens wurden weitere Hypothesen in der Annahme eines multifaktoriellen Geschehens generiert. Hierzu zählen unter anderem (Roila et al., 2002):

- Beeinträchtigung der gastrointestinalen Motilität und/oder Permeabilität, z.B. Cisplatin- induzierte Gastroparese
- Dysbalance der Nebennierenhormone, insbesondere von Cortisol, mit Einfluss auf die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke sowie auf die „Releasing Hormone“
- Akkumulation der Chemotherapiemetaboliten mit resultierenden Elektrolytstörungen.

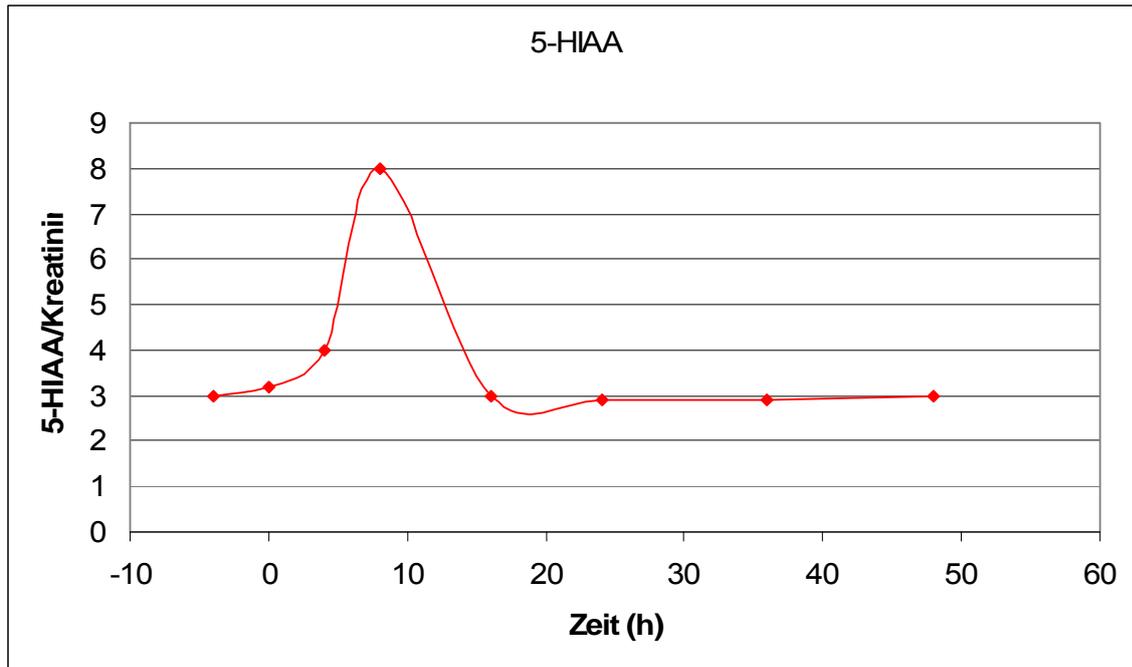


Abbildung 7: Ausscheidung des Serotoninmetaboliten 5-HIAA nach eintägiger Cisplatintherapie
5-HIAA: 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure

2.5 Pathophysiologie des antizipatorischen chemotherapie-induzierten Erbrechens

Da es sich beim antizipatorischen Erbrechen im eigentlichen Sinne um einen erlernten Prozess handelt spielen Serotonin und Substanz P hier keine Rolle. Die genauen Pathomechanismen sind nach wie vor unklar. Dieses psychisch bedingte „erlernte Erbrechen“ kann sowohl vor, während und nach der Chemotherapie auftreten. Hauptursache ist eine unzureichende Emesisprophylaxe in den vorangegangenen Chemotherapiezyklen (Aapro et al., 2005; Jordan et al., 2005a; Morrow et al., 1998).

2.6 Weitere Pathomechanismen des chemotherapie-induzierten Erbrechens

Neben Serotonin und Substanz P scheinen aber auch andere Transmitter bei der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen eine gewisse, wenn auch untergeordnete Rolle zu spielen (Gralla, 1992a; Gralla, 1998). So hat die Stimulation der dopaminergen Rezeptoren der Chemorezeptor-Trigger-Zone durch Apomorphin eine

deutliche Emesis zur Folge. Die Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren durch Metoclopramid kann zwar Erbrechen und Übelkeit lindern, aber letztlich scheint der antiemetische Effekt innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gabe der Chemotherapie von höher dosiertem Metoclopramid eher antiserotonerg als antidopaminerg bedingt zu sein (Gralla et al., 1981). Das nicht in das ZNS penetrierende antidopaminerge Domperidon besitzt kaum einen antiemetischen Effekt. Der rezeptorspezifische Wirkmechanismus der verschiedenen Antiemetika ist in unseren Arbeiten zusammenfassend dargestellt (Tabelle 2) (Jordan et al., 2009a; Jordan et al., 2007c).

Tabelle 2: Wirkmechanismus verschiedener Antiemetika auf das chemotherapie-induzierte Erbrechen (Jordan et al., 2009a; Jordan et al., 2007c)

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

* Zulassung von Casopitant für 2009 erwartet

Aber auch Katecholamine können zur Zytostatika-induzierten Emesis beitragen. So führte im Tierversuch die direkte Stimulation der α_2 -Rezeptoren an der Chemorezeptor-Trigger-Zone zu Erbrechen. Dopamin-induziertes Erbrechen kann durch α_1/ α_2 -Rezeptorantagonisten vermindert werden (Gralla, 1983; Hesketh, 2008). Ob der klinisch eher als vernachlässigbar eingestufte antiemetische Effekt der Cannabinoide bei mittel- bis hoch-emetogener Chemotherapie auf einer Cannabinoid1-Rezeptor vermittelten Hemmung der Noradrenalinfreisetzung basiert ist noch nicht abschließend geklärt. Unklar ist auch, wodurch die hohe antiemetische Wirkung der Glukokortikoide vermittelt wird. Neben einer physiologischen Kortikoiddefizienz, Hemmung der Prostaglandinsynthese, Membranstabilisierung und Verringerung eines zellulären zerebralen Ödems wird dabei auch ein modulierender Effekt auf die 5-HT₃-Rezeptorexpression diskutiert (Grunberg, 2007). Histamin und Azetylcholin scheinen eher einen untergeordneten oder nur indirekten Einfluss auf die zelluläre Serotonin-Freisetzung aufzuweisen (Herrstedt, 2004). So sind Histamin-Rezeptorantagonisten und Parasympatholytika bei Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen kaum wirksam.

3 Risikofaktoren für chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

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

3.1 Emetogenes Potential der Zytostatika

Das emetogene Potential der Chemotherapie definiert das Hauptrisiko für das zytostatika-induzierte Erbrechen. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für Erbrechen bei intravenöser Applikation, hoher Dosierung und schneller Applikationsgeschwindigkeit der Chemotherapie (Grunberg et al., 2005).

Unter Berücksichtigung des akuten und verzögerten Erbrechens werden die verschiedenen Chemotherapeutika empirisch in 4 Risikoklassen eingeteilt (Tabelle 3) (Gralla et al., 2005).

Tabelle 3: Risikokategorien der Zytostatika für Erbrechen (Gralla et al., 2005; Hesketh et al., 1997; Koeller et al., 2002)

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

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

Anhand dieser Risikostratifizierung können intravenöse und orale Zytostatika sowie hormonelle und biologische Substanzen diesen 4 Risikoklassen zugeordnet werden (Tabelle 4 und 5). Die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes richtet sich nach der Zugehörigkeit der zu applizierenden Substanz zur Gruppe der hoch-, moderat-, gering- oder minimal emetogenen Chemotherapien. Bei

Kombinationschemotherapien ist für die Festlegung der Emesisprophylaxe das chemotherapeutische Agens mit dem höchsten emetogenen Potential maßgebend. Bei der Kombination von z. B. zwei emetogenen Chemotherapeutika wird das Emesis-Risiko nicht potenziert. Es ergibt sich kein additiver Effekt beider Substanzen, wie in den aktuellen ISTO-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft unter Federführung unserer Arbeitsgruppe dargelegt wurde (Jordan et al., 2008).

Tabelle 4: Emetogenes Potential intravenös applizierter Zytostatika (mod. nach (Hesketh, 1999; Jordan et al., 2008; Kris et al., 2006)

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

Tabelle 5: Emetogenes Potenzial oral applizierter Zytostatika (Hesketh, 1999; Jordan et al., 2007d; Kris et al., 2006; Roila et al., 2006)

Hoch	
Hexamethylmelamin	Procarbazin
Moderat	
Cyclophosphamid	Temozolomid
Etoposid	Vinorelbin
Imatinib	
Gering	
Capecitabin	Fludarabin
Minimal	
Chlorambucil	Melphalan
Erlotinib	Methotrexat
Gefitinib	Sorafenib
Hormone	Sunitinib
Hydroxyurea	6-Thioguanin
L-Phenylalanine Mustard	

3.2 Patientenspezifische Risikofaktoren

Neben dem emetogenen Potential der Zytostatika beeinflussen auch patientenspezifische Risikofaktoren das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie. Als Risikofaktoren gelten:

- regelmäßiger geringer Alkoholgenuß,
- Alter unter 35 Jahren,
- weibliches Geschlecht,
- geringer Karnofsky-Index,
- bekannte Reisekrankheit,
- Schwangerschaftserbrechen und vorausgegangene Chemotherapie sowie vorbestehende Übelkeit (Jordan et al., 2006a; Kris et al., 1985; Roila et al., 2002).

Interessanterweise verringert regelmäßiger exzessiver Alkoholgenuß das Risiko für Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie (Roila et al., 1991).

3.2.1 Weitere, neu evaluierte patientenspezifische Risikofaktoren

In 3 unserer Arbeiten haben wir weitere patientenbezogene Risikofaktoren für das Auftreten von PCNV (postchemotherapy nausea and vomiting) evaluiert (Jordan et al., 2005b; Jordan et al., 2009b; Jordan et al., 2009c)

Patientenfaktor Ängstlichkeit: Obwohl Benzodiazepine selbst keinen antiemetischen Effekt aufweisen, sind sie doch fester Bestandteil der antiemetischen Therapie. Die Wirkung wird durch den anxiolytischen Effekt und die damit einhergehende psychische Distanzierung vom Geschehen erklärt. Die Annahme, dass ängstliche Patienten vermehrt zu PCNV neigen, untersuchten wir in unserer Arbeit bei Patienten mit Mehrtageschemotherapien (Jordan et al., 2009c). Durch den behandelnden Arzt wurde über das Vorliegen einer eher ängstlichen Persönlichkeitsstruktur des Patienten im Vorfeld der Chemotherapie entschieden. Dieser Faktor wurde anschließend mit der Rate des kompletten Ansprechens (komplettes Ansprechen: kein Auftreten von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer „Rescue Medikation“ nach der Chemotherapie) korreliert. Erstmals konnten wir nachweisen, dass der Patientenfaktor Ängstlichkeit zu einer erhöhten Inzidenz von PCNV führt ($p=0,001$). Eine nähere Beschreibung der Studie findet sich im Abschnitt Mehrtageschemotherapien (Kapitel 4.2.2).

Faktoren der Lebensqualität als potentielle Risikofaktoren: Neben den bereits bekannten Risikofaktoren bestehen Hinweise auf den Einfluss lebensqualitativer Faktoren auf die Inzidenz von PCNV (Osoba et al., 1997). In unserer Studie wurden 43 Patienten vor Beginn der Chemotherapie (moderat- oder hochemetogen) mit Hilfe eines standardisierten Lebensqualitätsfragebogens analog des QLQ-30 der EORTC mit 8 ergänzenden Fragen zur persönlichen Krankheitsbewältigung befragt (Jordan et al., 2005b; Jordan et al., 2009b). Dieser speziell auf onkologische Patienten ausgerichtete Fragebogen beinhaltet 30 Fragen zu allen 5 Dimensionen der Lebensqualität. In der Auswertung wurden lebensqualitative Faktoren vor Start der Chemotherapie mit der Inzidenz von PCNV korreliert. In der univariaten Analyse führten die in der Abbildung 8 genannten lebensqualitativen Faktoren Müdigkeit, Beeinträchtigung des Alltags durch Schmerzen, abdominelles Druck- und Völlegefühl und Beeinträchtigung der sozialen Aktivitäten zu einer relativen Risikoerhöhung in Bezug auf das Auftreten von PCNV ($p < 0,05$). In der multivariaten Analyse haben sich die Faktoren abdominelles Druck- und Völlegefühl (OR 11,9; $p < 0,05$) und

Beeinträchtigung der sozialen Aktivität (OR 17,2; $p < 0,02$) als stabil und damit signifikant erwiesen.

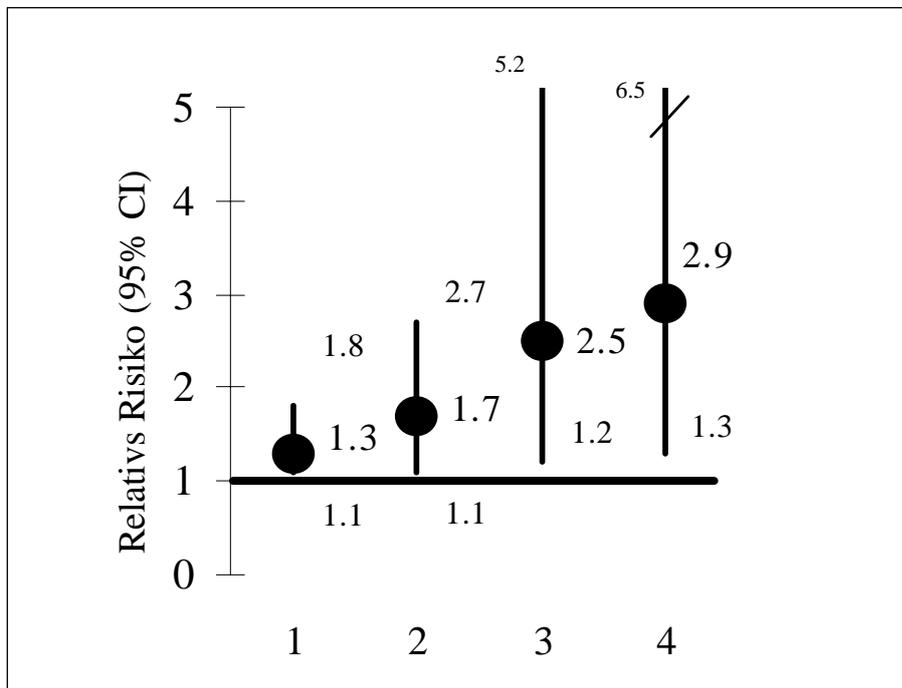


Abbildung 8: Evaluierete signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von PCNV aus den Bereichen der Lebensqualität (univariate Analyse) (Jordan et al., 2009b)

1. Müdigkeit, 2. Beeinträchtigung des Alltags durch Schmerzen, 3. Abdominelles Druck- und Völlegefühl. 4. Beeinträchtigung der sozialen Aktivitäten

Ein patientenbezogenes risikostratifiziertes Vorgehen unter Berücksichtigung der genannten Risikofaktoren aus dem Bereich Lebensqualität ist bei der Festlegung der antiemetischen Prophylaxe in den aktuellen antiemetischen Leitlinien nicht vorgesehen. Durch ein risikostratifiziertes Vorgehen könnte die antiemetische Prophylaxe/Therapie maßgeblich individualisiert werden. Dieses Vorgehen erfordert einerseits umfassendere und zunehmend spezifischere Leitlinien, deren konsequente Umsetzung in die klinische Praxis nicht praktikabel erscheint (Fabi et al., 2003; Feyer, 2004; Ihbe-Heffinger et al., 2004). Andererseits ist jedoch die Annahme berechtigt, dass eine Individualisierung der antiemetischen Prophylaxe/Therapie ein hohes wirtschaftliches Einsparpotential birgt.

4 Antiemetische Medikamente

Die wesentlichen antiemetisch wirksamen Substanzklassen sind die 5-HT₃-RA, die NK-1-RA und die Steroide. Insbesondere die langjährig angewandten substituierten Benzamide, wie z.B. das Metoclopramid, finden in den aktuellen internationalen Leitlinien in der „first-line-Prophylaxe“ des Erbrechens keine Berücksichtigung mehr (Jordan et al., 2007c; Kris et al., 2006; Roila et al., 2006). Dennoch besitzt z. B. Metoclopramid in der täglichen Routine seinen berechtigten Stellenwert, worauf im Kapitel 4.4 näher eingegangen wird (Jordan and Schmoll, 2006; Jordan et al., 2007c).

4.1 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA)

Die 5-HT₃-RA haben die antiemetische Therapie zu Beginn der 90iger Jahre förmlich revolutioniert und sind zur Prophylaxe des akuten Erbrechens bei moderat und hoch emetogenen Chemotherapien indiziert. Bei der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist ihre Bedeutung geringer (Geling and Eichler, 2005; Jordan et al., 2007c).

In Deutschland sind derzeit fünf 5-HT₃-RA zugelassen (Tabelle 6). Bei deren Anwendung sollten wesentliche Prinzipien beachtet werden, um eine maximale Wirkung und Kosten-Nutzen-Relation zu erzielen (Hesketh, 2008; Jordan et al., 2007a; Kris et al., 2006; Roila et al., 2006):

- Die geringste wirksame Dosis ist ausreichend zur Erzielung eines optimalen antiemetischen Effektes. Bei Blockade aller 5-HT₃-Rezeptoren führt eine weitere Dosissteigerung nicht zu einer verbesserten Wirkung.
- Die tägliche Einmalgabe des Antiemetikums ist ausreichend. Zahlreiche randomisierte Studien zeigten beim Vergleich von Einmal- und Mehrfachgabe der 5-HT₃-RA keinen signifikanten Unterschied in der Wirkpotenz (Aapro, 2002a; Hesketh, 2008).
- Die orale Gabe der Substanz ist der intravenösen Applikation gleichwertig bei ausreichender oraler Bioverfügbarkeit (50-80%) der 5-HT₃-RA.

Tabelle 6: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit leitliniengemäßen Dosierungsempfehlungen (Jordan et al., 2008)

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

4.1.1 Pharmakologische Profile der 5-HT₃-RA

Bei allen 5-HT₃-RA handelt es sich um potente hochselektive Substanzen, die eine kompetitive Blockade peripherer und zentraler 5-HT₃-Rezeptoren bewirken. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der 5-HT₃-RA sind hinsichtlich ihrer Bindungsaffinität am Rezeptor und der prozentualen Proteinbindung (mit Ausnahme von Palonosetron) vergleichbar. Palonosetron besitzt eine deutlich höhere Bindungsaffinität am 5-HT₃-Rezeptor. Klinische relevante Unterschiede bestehen vor allem in den unterschiedlichen Halbwertszeiten der 5-HT₃-RA, auf die in den folgenden Abschnitten detaillierter eingegangen wird (Tabelle 7) (Aapro, 2002a; Aapro, 1993; Gralla, 1992b; Jordan et al., 2007c). Nach oraler Gabe werden sie rasch resorbiert bei einer oralen Bioverfügbarkeit zwischen 50-80%. Die 5-HT₃-RA weisen eine mittelstarke Proteinbindung von 60-75% auf, so dass Interaktionen infolge von Verdrängungen aus ihren Proteinbindungsstellen nicht zu erwarten sind (Carmichael et al., 1989; Constenla, 2004).

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter der 5-HT₃-RA (Blower, 2002; Jordan et al., 2007c)

	Ondansetron	Granisetron	Tropisetron	Dolasetron	Palonosetron
Halbwertszeit in h	4,0	9,0	8,0	7,5	40
Bindungsaffinität (pK ₁ -Wert)	8,1	8,4	8,8	7,6	10,5
Proteinbindung (%)	73%	65%	71%	73%	60%

Metabolismus der 5-HT₃-RA und Cytochrom-P450-Polymorphismus: Die Metabolisierung der verschiedenen 5-HT₃-RA erfolgt durch das Cytochrom P450-(CYP)-Enzymsystem und dessen Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 (Tabelle 8). Es sind CYP2D6-Allele bekannt, deren Polymorphismus eine reduzierte, vollständig fehlende oder gesteigerte CYP2D6 Enzymaktivität determiniert. Bei ca. 7% der weißen Bevölkerung liegt eine Defizienz dieses Enzyms (schlechte Metabolisierer) vor, wohingegen 1,5-5% sehr hohe CYP2D6-Aktivitäten aufweisen (ultraschnelle Metabolisierer) (Bertilsson et al., 2002). So können 5-HT₃-RA, die mit dem interindividuell polymorphen Enzym CYP2D6 interagieren, „schnell bzw. langsam“ metabolisiert werden. Zu den ggf. schnell metabolisierten Antiemetika gehört z.B. das Tropisetron (Kaiser et al., 2002). Granisetron und Palonosetron werden nicht durch das CYP2D6 Isoenzym metabolisiert (Tabelle 8). Studien zur klinischen Relevanz unterschiedlicher Metabolisierungsraten der Substanzen liegen nicht vor. Möglicherweise basiert jedoch die in einer Metaanalyse belegte leicht überlegene klinische Wirksamkeit von z.B. Granisetron gegenüber Tropisetron zumindest partiell darauf (Jordan et al., 2005c) (s. dazu Kapitel 4.1.5).

Tabelle 8: 5-HT₃-RA metabolisierende Isoenzyme des Cytochrom P450 (CYP) Systems (übernommen aus (Jordan et al., 2007c))

5-HT ₃ -RA	Enzym-System
Granisetron	CYP3A4/5
Ondansetron	CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A/4/5
Dolasetron	CYP2D6, CYP3A/4/5
Tropisetron	CYP2D6, CYP3A/4/5
Palonosetron	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A

Single nucleotide polymorphisms (SNP) im 5-Hydroxytryptamin Rezeptor 3 Gen (HTR3): Polymorphismen spielen nicht nur bei der Metabolisierung der 5-HT₃-RA eine Rolle. Eine aktuelle Studie zeigt, dass sich das pharmakogenetische Profil des Serotoninrezeptors bei Patienten, die in der akuten Phase nach einer moderat emetogenen Chemotherapie erbrechen, von dem der nicht erbrechenden Patienten unterscheidet (Fasching et al., 2008). In dieser Studie wurden 110 Patienten mit einem Mamma-Karzinom, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhielten, untersucht. Zielparameter war, ob SNPs im 5-HT₃-Rezeptor-Gen einen prädiktiven

Aussagewert für das Auftreten von Emesis nach der Chemotherapie aufweisen. Mit Hilfe der PCR wurden folgende SNPs untersucht: p.Y129S (HTR3B), p.K163N (HTR3C) und p.A405G (HTR3C). Emesis innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie trat bei insgesamt 31,8 % der Patientinnen auf. Der Genotyp K163N (HTR3C) war am häufigsten mit Emesis (50,0%) assoziiert ($p=0,009$). Aufgrund dieser ersten pathogenetisch und klinisch relevanten Ergebnisse wird in Kürze eine internationale Folgestudie initiiert, an der auch unsere Arbeitsgruppe beteiligt ist („A multinational observational trial investigating the Pharmacogenetics of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) in cancer patients treated with moderately emetogenic chemotherapy“).

4.1.2 5-HT₃-RA in der Prophylaxe des akut auftretenden Erbrechens

Das antiemetische Therapieregime richtet sich nach dem emetogenen Potential der Chemotherapie. 5-HT₃-RA zählen in Kombination mit einem Steroid und NK-1-RA zur Standardmedikation bei moderat und hoch emetogenen Chemotherapien (Herrstedt et al., 2005; Kris et al., 2005; Roila et al., 2006). Diese umfassend und präzise definierten Einsatzgebiete der 5-HT₃-RA sind wissenschaftlich und klinisch hinreichend belegt bzw. etabliert. Bei gering und minimal emetogener Chemotherapie hingegen ist der primäre Einsatz von 5-HT₃-RA nicht notwendig (Tonato et al., 2005).

4.1.3 5-HT₃-RA in der Prophylaxe des verzögert auftretenden Erbrechens

In der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens nach Chemotherapie ist die Effektivität der 5-HT₃-RA klinisch und pathophysiologisch hingegen umstritten (Geling and Eichler, 2005; Wilder-Smith et al., 1993). Dennoch werden sie in den aktuellen ASCO und MASCC Leitlinien als mögliche Substanzen in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens empfohlen (Kris et al., 2006; Roila et al., 2006).

Hoch emetogene Chemotherapie: Vor der Einführung der Neurokinin-1-RA galten die 5-HT₃-RA neben Metoclopramid jeweils in Kombination mit Dexamethason als wirksamste Prophylaxe- bzw. Therapieoption des verzögerten Erbrechens (Bhatia et al., 2004; Gralla et al., 1999; Navari et al., 1993). Die in mehreren Studien nachgewiesene klinische Gleichwertigkeit von Metoclopramid und 5-HT₃-RA führte insbesondere in Europa zu kontroversen Diskussionen hinsichtlich ihres Einsatzes (Kaasa et al., 1990; Levitt et al., 1993; Marschner et al., 1991). Durch die Einführung

der bei dieser Indikation eindeutig beiden Substanzklassen überlegenen NK-1-RA verlor diese Diskussion zumindest bei der hoch emetogenen Chemotherapie an Wertigkeit. Als neuer Standard in der Prophylaxe des Erbrechens in der verzögerten Phase gilt nunmehr ausschließlich die Gabe eines NK-1-RA plus Dexamethason (Jordan et al., 2007d; Kris et al., 2006; Roila et al., 2006).

Moderat emetogene Chemotherapie: Die Rolle der 5-HT₃-RA in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In den aktuellen ASCO- und MASCC-Leitlinien wird ein 5-HT₃-RA alternativ, wenn auch klinisch weniger effektiv, zu einem Steroid empfohlen, wenn für letzteres Kontraindikationen bestehen (Kris et al., 2006; Roila et al., 2005). Die Tatsache, dass in den aktuellen Studien zur Wirksamkeit der NK-1-RA in der verzögerten Phase des Erbrechens ein 5-HT₃-RA an Stelle eines Steroides als Kontrollarm diente, ist unter diesem Aspekt kritisch anzumerken (Warr et al., 2005). Detailliertere Ausführungen zur vergleichenden Wirksamkeit von 5-HT₃-RA und Metoclopramid bei moderat emetogener Chemotherapie unter Berücksichtigung einer Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe findet sich im Kapitel 4.4 Metoclopramid (Jordan et al., 2009d).

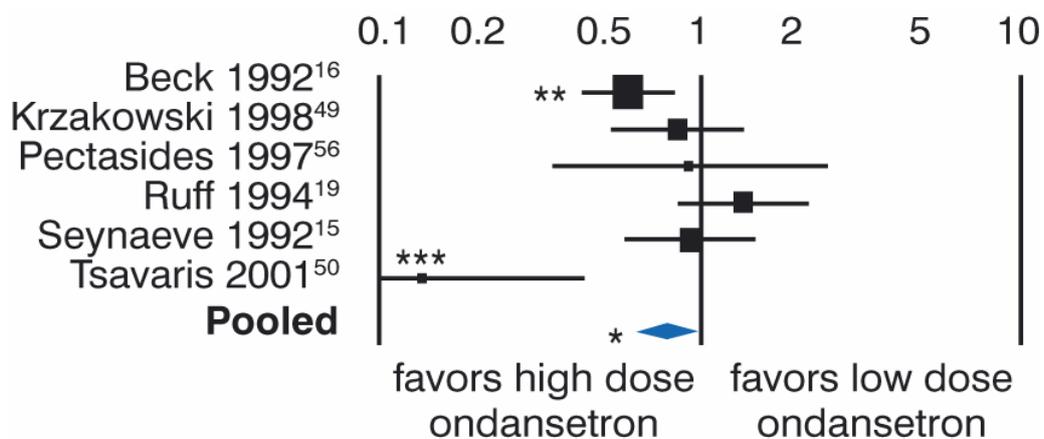
4.1.4 Dosierung der 5-HT₃-RA

Der noch weit verbreitete Leitsatz zur Dosierung von 5-HT₃-RA „viel hilft viel“ ist nicht mehr zeitgemäß. Für die 5-HT₃-RA Dolasetron, Granisetron, Palonosetron und Tropisetron wurden in zahlreichen Studien die optimalen Dosierungen in der i.v.- als auch in der oralen Dosierung evaluiert und abschließend festgelegt (Kris et al., 2006). Die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter der einzelnen 5-HT₃-RA sind in Tabelle 7 dargestellt.

Ondansetron: Für den ersten zugelassenen und derzeit am häufigsten eingesetzten 5-HT₃-RA Ondansetron bestehen nach wie vor internationale Dosierungsunterschiede. Die internationalen Leitlinien empfehlen Dosierungen zwischen 8-24 mg täglich. Dennoch wird z.B. in den USA Ondansetron häufig in Tagesdosen von 32 mg verabreicht, währenddessen sich in Deutschland zunehmend die Tagesdosis von 8-16 mg etabliert hat (Hesketh et al., 2003). Die entsprechend der Zulassung in den USA angewandte Dosierung von 32 mg Ondansetron täglich

fürte in den Zulassungsstudien der NK-1-RA zusätzlich zu Verunsicherungen (Hesketh et al., 2003; Poli-Bigelli et al., 2003).

In unserer auf insgesamt 6 publizierten Studien basierenden Metaanalyse bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie (Beck et al., 1992; Krzakowski et al., 1998; Pectasides et al., 1997; Ruff et al., 1994a; Seynaeve et al., 1992; Tsavaris et al., 2001) konnten wir eine wahrscheinliche Überlegenheit der Wirksamkeit höherer Ondansetron-Dosierungen gegenüber geringeren Ondansetron-Dosierungen ($p=0.012$) in der akuten Phase aufzeigen, (Abbildung 9) (Jordan et al., 2007a). Die eingeschränkte Aussagekraft des Ergebnisses beruht auf einem signifikanten Heterogenitätstest (Test für Heterogenität $p=0,0023$), so dass diese Aussage zunächst zurückhaltend interpretiert werden muß. Heterogenität bezeichnet die Variabilität der Effekte zwischen einzelnen Studien, die aufgrund von Ungleichheiten hinsichtlich der wichtigsten Charakteristika ihrer Populationen, Interventionen und Endpunkte (klinische Heterogenität) sowie in Bezug auf Studiendesign und Qualität (methodische Heterogenität) entstehen (Kahn et al., 2004).

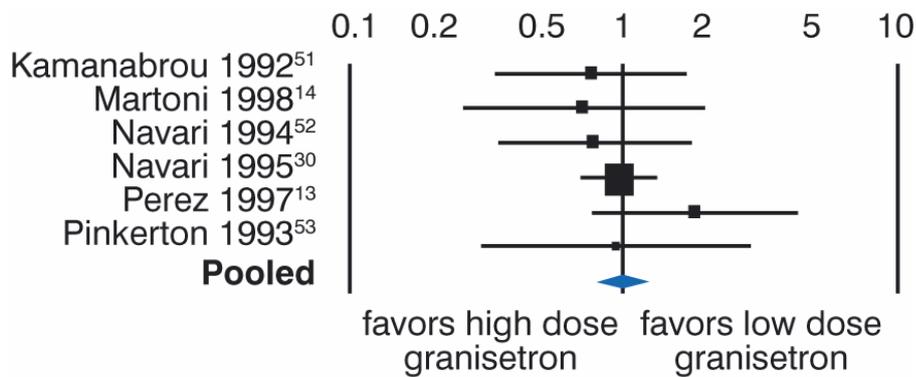


Tests for heterogeneity: $p=0.0023$

Abbildung 9: Metaanalyse „Hoch dosiertes versus niedrig dosiertes Ondansetron in der akuten Phase bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie“ (Jordan et al., 2007a)

Granisetron: Auch Granisetron wurde trotz aussagekräftiger Studiendaten in der Vergangenheit häufig höher dosiert als notwendig. Die auf 6 verfügbaren Studien (Kamanabrou, 1992; Martoni et al., 1998; Navari et al., 1995a; Navari et al., 1994; Perez et al., 1997; Pinkerton et al., 1993) basierende Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe belegt bei sehr hoher Homogenität der gepoolten Studien (Test für

Heterogenität $p=0,69$) (Abbildung 10), dass die häufig noch praktizierte intravenöse Gabe von 3 mg Granisetron der 1 mg i.v. Dosis nicht überlegen ist (Jordan et al., 2007a). Davon ausgehend wird Granisetron in den internationalen Leitlinien in einer Dosierung von 1 mg i.v. empfohlen (Kris et al., 2006).



Tests for heterogeneity: $p=0.69$

Abbildung 10: Metaanalyse „Hoch dosiertes versus niedrig dosiertes Granisetron“ (Jordan et al., 2007a)

4.1.5 Vergleich der klinischen Wirksamkeit der verschiedenen 5-HT₃-RA

Die umstrittenen Wirksamkeitsunterschiede der verschiedenen 5-HT₃-RA erschwerten die Erstellung der internationalen MASCC- und ASCO-Leitlinien erheblich. In einer Metaanalyse verglichen wir die einzelnen 5-HT₃-RA und konnten die gleichwertige Wirksamkeit von Granisetron, Ondansetron und Dolasetron auf die Inzidenz des akuten Erbrechens bei der moderat und hoch emetogenen Chemotherapie bestätigen (Jordan et al., 2005c; Jordan et al., 2007a). Eine Ausnahme bildete die überlegene Wirksamkeit von Granisetron gegenüber Tropisetron. Eine überlegene Wirksamkeit von Ondansetron gegenüber Tropisetron konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (s. Details dazu nächster Abschnitt). Diese Ergebnisse ermöglichten eine klare Argumentationsgrundlage bei der Erstellung der internationalen Leitlinien. Der neue 5-HT₃-RA Palonosetron war nicht Bestandteil der Metaanalyse.

In unsere Metaanalyse wurden alle publizierten randomisierten Parallelgruppen-Studien zum Vergleich der einzelnen 5-HT₃-RA (Palonosetron war bei zu geringer Studienanzahl nicht Bestandteil der Metaanalyse) eingeschlossen Insgesamt gingen 12.343 Patienten aus 45 Studien (in den nachfolgenden Abschnitten genannt) in die

Metaanalyse ein. Die Studien wurden in cisplatin-haltige (hoch emetogen) und nicht-cisplatinhaltige (moderat emetogen) Chemotherapien eingeteilt. Nicht berücksichtigt wurden nicht-randomisierte Studien und Studien bei Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie und anschließender Stammzelltransplantation. Zielparameter war das „akute vollständige Ansprechen“ auf die Medikation, definiert als vollständiges Ausbleiben von Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie. Das für jede der 45 Studien zunächst berechnete Odds Ratio ging unter Anwendung der Mantel-Haenszel-Methode in die Berechnung ein (Jordan et al., 2007a; Watters et al., 2001; Yusuf et al., 1985). Nachfolgend werden die wichtigsten Aussagen unserer Metaanalyse dargestellt.

Granisetron versus Tropisetron:

In der gepoolten Analyse aller 12 Studien (Aksoylar et al., 2001; Barrajon and de las Penas, 2000; Chua et al., 2000; Forni et al., 2000; Jantunen et al., 1992; Mantovani et al., 1996; Massida et al., 1994; Massida and Ionta, 1996; Monde et al., 1994; Oge et al., 2000; Yalcin et al., 1999; Zhang et al., 1996) konnte der Unterschied von Granisetron gegenüber Tropisetron mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,018$ belegt werden. Das Odds Ratio zugunsten von Granisetron lag bei 1,463 (Abbildung 11). Die Differenz der Ansprechraten (antiemetische Wirkpotenz) betrug 6,4%.

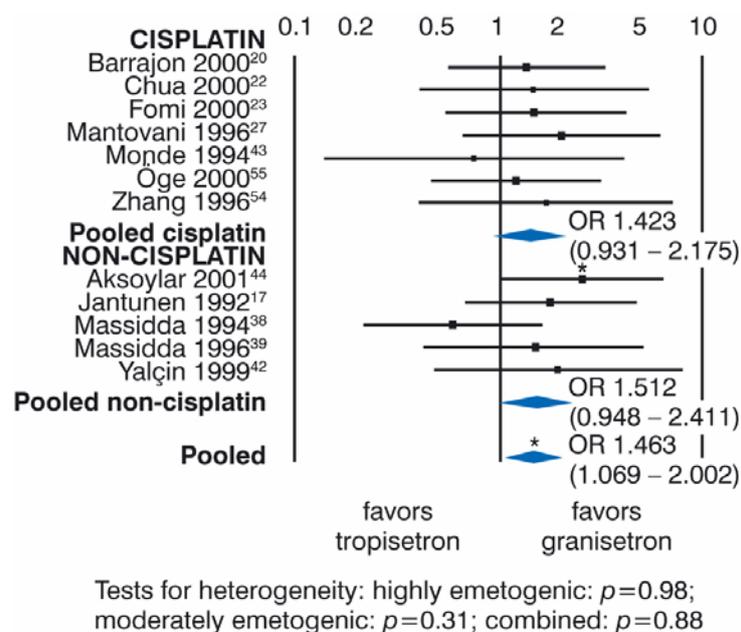
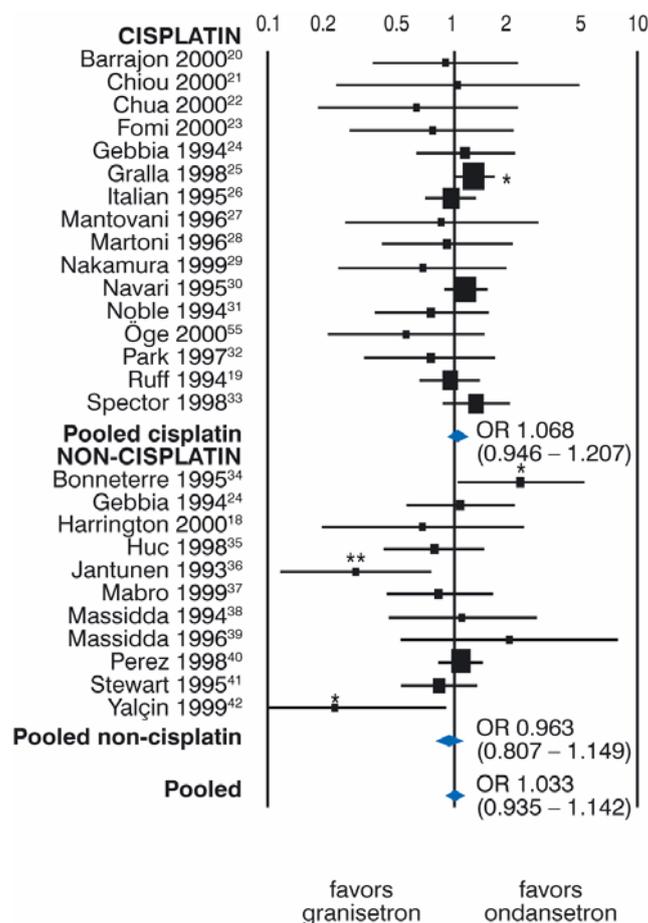


Abbildung 11: Metaanalyse „Granisetron versus Tropisetron“ (Jordan et al., 2005c)

Ondansetron versus Granisetron:

In der gepoolten Analyse von 26 Studien, die alle Ondansetron Dosierungen einschloss, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der antiemetogenen Wirkung nachgewiesen werden (1995; Barrajon and de las Penas, 2000; Bonneterre and Hecquet, 1995; Chiou et al., 2000; Chua et al., 2000; Forni et al., 2000; Gebbia et al., 1994; Gralla et al., 1998; Herrington et al., 2000; Huc et al., 1998; Jantunen et al., 1993; Mabro and Granisetron, 1999; Mantovani et al., 1996; Martoni et al., 1996; Massida et al., 1994; Massidda and Ionta, 1996; Nakamura et al., 1999; Navari et al., 1995b; Noble et al., 1994; Oge et al., 2000; Park et al., 1997; Perez et al., 1998; Ruff et al., 1994b; Spector et al., 1998; Stewart et al., 1995; Yalcin et al., 1999). Das Odds Ratio lag bei 1,033 in der gepoolten Analyse der cisplatin- und nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien (Abbildung 12).

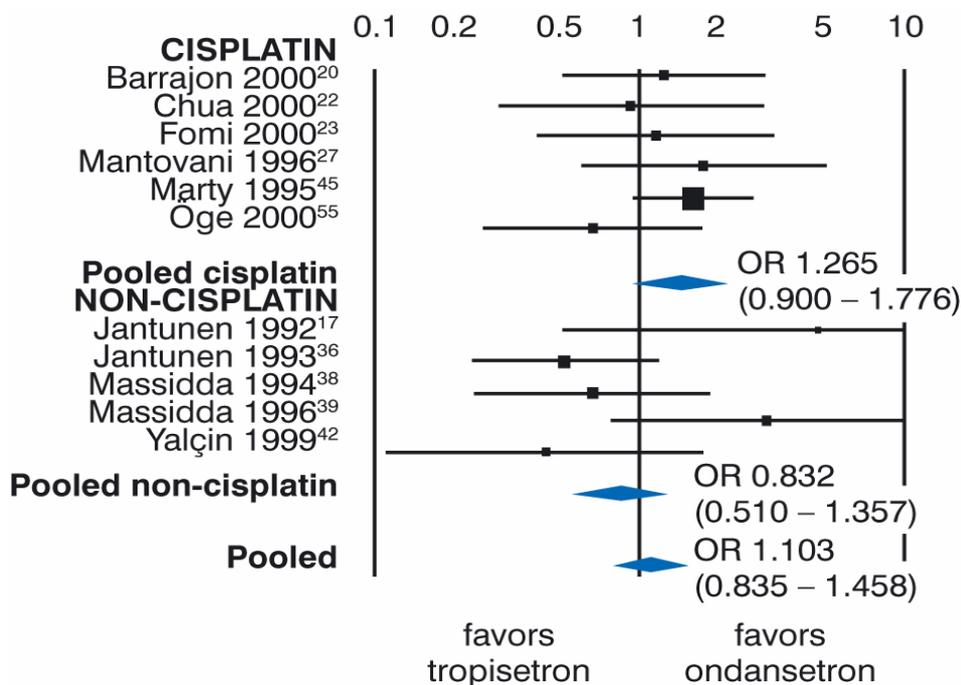


Tests for heterogeneity: highly emetogenic: $p=0.81$;
moderately emetogenic: $p=0.044$; combined: $p=0.28$

Abbildung 12: Metaanalyse Granisetron versus Ondansetron (Jordan et al., 2007a)

Ondansetron versus Tropisetron:

Die gepoolte Analyse von 11 Studien, die alle Ondansetron Dosierungen einschloss, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Substanzen (Barrajon and de las Penas, 2000; Chua et al., 2000; Forni et al., 2000; Jantunen et al., 1992; Jantunen et al., 1993; Mantovani et al., 1996; Marty et al., 1995; Massida et al., 1994; Massidda and Ionta, 1996; Oge et al., 2000; Yalcin et al., 1999). Das Odds Ratio lag bei 1,103 in der gepoolten Analyse der cisplatin- und nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien (Abbildung 13).



Tests for heterogeneity: highly emetogenic: $p=0.69$;
moderately emetogenic: $p=0.09$; combined: $p=0.21$

Abbildung 13: Metaanalyse „Ondansetron versus Tropisetron“ (Jordan et al., 2007a)

Ondansetron versus Dolasetron:

Aufgrund der geringen Anzahl der publizierten Studien, die in diese Metaanalyse eingehen konnten, war ein Pooling der Daten nicht sinnvoll (Abbildung 14) (Fauser et al., 1996; Hesketh et al., 1996; Lofters et al., 1997).

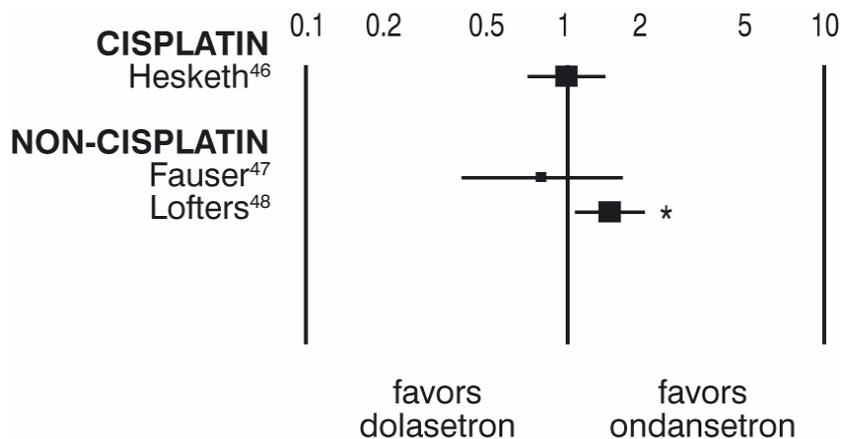


Abbildung 14: Metaanalyse „Ondansetron versus Dolasetron“ (Jordan et al., 2007a)

4.1.6 Nebenwirkungen der 5-HT₃-RA

Die 5-HT₃-RA besitzen ein ausgesprochen günstiges Nebenwirkungsprofil bei hoher therapeutischer Breite (Goodin and Cunningham, 2002; Gralla, 1993). Gelegentlich kommt es zu Kopfschmerzen (Häufigkeit > 10%) und Obstipation, die bei höheren Dosierungen etwas zunehmen (Häufigkeit 10-20% bei mehrtägiger i.v. Therapie). In sehr seltenen Fällen werden Intoleranzreaktionen (Pruritus, Hautrötung, urtikarielle Reaktionen, Anaphylaxie) bereits bei Erstapplikationen beobachtet. Die wiederholt diskutierten potentiellen kardialen Nebenwirkungen können nach nunmehr 16 Jahren klinischer Anwendung der 5-HT₃-RA als nur in Ausnahmefällen relevant beurteilt werden (Yavas et al., 2008). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Nebenwirkungen der 5-HT₃-RA

Mögliche Nebenwirkung	Anmerkung
Kopfschmerzen	Häufigkeit: >10%
Obstipation	Häufigkeit: einmalige Gabe 0-5%, mehrtägige Gabe 10-20%
Diarrhö	Häufigkeit: 10-15%
Flush	sehr selten
Sedierung	sehr selten
QTc-Verlängerung	transient, asymptomatisch
Intoleranzreaktion	selten, bereits bei Erstapplikation möglich

4.2 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA)

Aprepitant ist derzeit der einzige zugelassene NK-1-RA und wird in Kombination mit einem 5-HT₃-RA und/oder einem Steroid zur Prophylaxe der Emesis bei hoch emetogener (cisplatin-haltiger) Chemotherapie und moderat emetogener Chemotherapie angewandt.

4.2.1 Pharmakologisches Profil von Aprepitant

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit bei oraler Aprepitantgabe beträgt 67% für die 80 mg - und 59 % für die 125-mg-Kapsel. Der Plasmaspitzen Spiegel der Substanz ist etwa vier Stunden nach Einnahme erreicht. Aprepitant wird zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden. Die terminale Halbwertszeit beträgt 9 bis 13 Stunden.

Metabolisierung und Interaktionen: Aprepitant wird intensiv metabolisiert, wobei daran hauptsächlich CYP3A4, geringfügig auch CYP1A2 und CYP2C19, beteiligt sind. Dabei kommt es in erster Linie zu einer Oxidation am Morpholinring und dessen Seitenketten, wobei die entstehenden Metabolite nur schwach aktiv sind. Metabolite werden mit dem Urin und biliär über die Fäzes ausgeschieden (Shadle et al., 2004).

Aprepitant gilt als ein moderater CYP3A4-Inhibitor. Daher ist bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason, welches ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert wird, die Dosis des Dexamethasons zu halbieren (McCrea et al., 2003) (Abbildung 15). Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die 20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht aber auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben. Eine gleichzeitige Anwendung von Aprepitant mit CYP3A4 inhibierenden Wirkstoffen (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Clarithromycin, Telithromycin) sollte zurückhaltend erfolgen, da die verminderte CYP3A4 Aktivität zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Aprepitant führt (Blum et al., 2003; Pendergrass et al., 2004).

Vermutete Interaktionen von Aprepitant mit Chemotherapeutika (z. B. Docetaxel, Vincristin, Etoposid) konnten bisher nicht bestätigt werden (Loos et al., 2007; Nygren et al., 2005; Shadle et al., 2004). Aprepitant besitzt keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Palonosetron, Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (aktiver Metabolit von Dolasetron) (Blum et al., 2003; Shah et al., 2005).

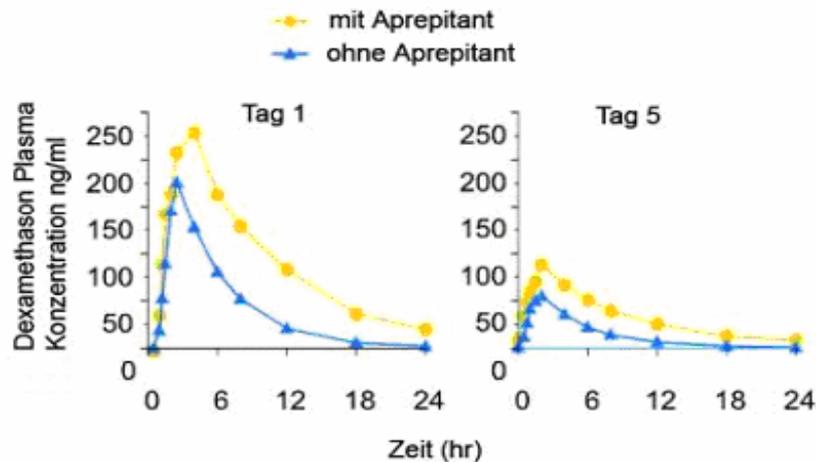


Abbildung 15: Bestimmung der Dexamethason Plasmakonzentration mit und ohne gleichzeitige Verabreichung des NK-1-RA Aprepitant. Dexamethason: 20 mg po. Tag 1, 8 mg/d po. Tag 2-5; Aprepitant: 125 mg Tag 1, 80 mg/d Tag 2-5; n=12 (McCrea et al., 2003)

4.2.2 Aktuelle Studienlage der NK-1-RA

4.2.2.1 Aprepitant

Die antiemetische Wirksamkeit von NK-1-RA wurde zunächst in einer nur 17 Patienten umfassenden Studie belegt (Kris et al., 1997). Durch die zusätzliche Gabe des NK-1-RA zur Kombination eines 5-HT₃-RA mit einem Steroid am Tag 1 nach Chemotherapie konnte die Häufigkeit des verzögerten Erbrechens signifikant gesenkt werden. Aprepitant ist in Deutschland für die hoch und moderat (Anthracyclin/Cyclophosphamid basierte Schemata) emetogene Chemotherapie zugelassen.

Aprepitant bei hoch emetogener Chemotherapie

Die wesentlichen randomisierten Studien zu Aprepitant sind in Tabelle 10 dargestellt. In den 2 größten multizentrischen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudien (Studien 052 (Hesketh et al., 2003) und 054 (Poli-Bigelli et al., 2003) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aprepitant in der Phase des akuten und verzögerten Erbrechens bei Patienten, die erstmals eine hoch emetogene Chemotherapie mit Cisplatin (> 70 mg/m² KO) erhielten, geprüft. In den Aprepitant-Gruppen wurden 520 Patienten, in den Kontroll-Gruppen 523 Patienten behandelt.

Tabelle 10: Studien mit NK-1-RAs, hauptsächlich mit Aprepitant bei hoch emetogener Chemotherapie, aus (Jordan, 2006)

N pts.	Antiemetika Tag 1			KA in % Tag 1 Akute Phase	p- Wert (Tag 1)	Antiemetika Tag 2-3 (4)			KA in % Tag 2-5 verzögerte Phase	p-Wert (Tag 2-5)	p-Wert Overall Phase (Tag 1-5)	Referenz
	NK-1-RA	5-HT ₃ -RA	Steroid			NK-1-RA	5-HT ₃ -RA	Steroid				
17	NK NK	- 5-HT ₃ -RA	- DEX	15 ^a 100	NA	- -	- -	- -	86 ^a 80	NA	NA	(Kris et al., 1997)
159	- APR APR	GRAN GRAN GRAN	DEX DEX DEX	67 94 93	0,001	- - APR	- - -	- - -	33 78 82	0,001	0,001	(Navari et al., 1999)
61	- NK	GRAN GRAN	DEX DEX	67 86	0,09	- NK	- -	- -	37 68	0,0425	0,009	(Hesketh et al., 1999)
351	- APR APR* APR	GRAN GRAN - -	DEX DEX DEX DEX	51 75 44 41	0,01	- APR APR APR	- - - -	- - - -	22 41 39 39	0,01	-	(Campos et al., 2001)
53	- APR	OND -	- -	48 37	NS	- -	- -	- -	17 48	0,04	NA	(Cocquyt et al., 2001)
177	- APR APR	OND - -	DEX DEX DEX	83 36 44	0,001	- - APR	- - -	- - -	38 46 59	0,05	NA	(Van Belle et al., 2002)
523	- APR	OND OND	DEX DEX	68 83	0,001	- APR	- -	DEX DEX	47 68	0,001	0,001	(Poli-Bigelli et al., 2003)
521	- APR	OND OND	DEX DEX	78 89	0,001	- APR	- -	DEX DEX	56 75	0,001	0,001	(Hesketh et al., 2003)
484	- APR	OND OND	DEX DEX	79 88	0,005	- APR	OND -	DEX DEX	63 74	0,004	0,003	(Schmoll et al., 2006)

KA: Komplettes Anprechen (kein Erbrechen und keine „Rescue Medikation“), APR: Aprepitant, NA: „not available“, NS: Nicht signifikant, DEX: Dexamethason, OND: Ondansetron, GRAN: Granisetron

a: hier Ansprechkriterium: Kein Erbrechen; * Eine extra Dosis Aprepitant 400 mg per os wurde 1 Tag vor der Chemotherapie gegeben

In der Begleitmedikation war an allen Tagen ein Steroid enthalten, am Tag 1 zusätzlich ein 5-HT₃-RA. Die detaillierten Dosierungsschemata und die Ansprechraten auf die antiemetische Begleitmedikation sind für beide Studiengruppen in Tabelle 11 dargestellt. In der Aprepitant-Gruppe wurde die Dexamethason-Dosis von 20 mg auf 12 mg (Tag 1) bzw. von zweimal 8 mg auf einmal 8 mg (Tage 2 bis 4) aus bereits erwähnten Gründen (Kapitel 4.2.1) reduziert (McCrea et al., 2003). Bei Übelkeit und Erbrechen war eine entsprechende Notfallbehandlung („Rescue Therapy“) erlaubt. Diese antiemetische Notfallbehandlung richtete sich nach dem jeweiligen Standard des teilnehmenden Studienzentrums. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen (KA), definiert als kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Therapie bis zu 120 Stunden nach der Cisplatin-Gabe. Zusammenfassend konnte durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant bei cisplatin-haltigen Chemotherapien eine um durchschnittlich 20% bessere komplette Ansprechrate an den Tagen 2-5 (verzögertes Erbrechen) erzielt werden. Auch die komplette Ansprechrate in der akuten Phase war in die Aprepitant Gruppe signifikant höher (p<0,001).

Tabelle 11: Behandlungsregime in den Studien 052 und 054 (Hesketh et al., 2003; Poli-Bigelli et al., 2003)

	Tag 1	Tag 2 und 3	Tag 4
Kontroll-Gruppe (n= 523)	Placebo Dex. 20 mg p.o. Ondansetron 32 mg i. v.	Placebo Dex. 8 mg p.o. 2x tgl.	Dex. 8 mg p.o. 2x tgl.
Aprepitant-Gruppe (n= 520)	Aprepitant 125 mg p.o. Dex. 12 mg p.o. Ondansetron 32 mg i.v.	Aprepitant 80 mg p.o. Dex. 8 mg p.o. 1xtgl.	Dex. 8 mg p.o. 1x tgl.

Dex.: Dexamethason

Basierend auf den aktuell geltenden ASCO- und MASCC-Antiemese-Leitlinien wird häufig in der Phase des verzögerten Erbrechens zusätzlich zu einem Steroid ein 5-HT₃-RA appliziert. Die Frage, ob die zusätzliche Gabe eines 5-HT₃-RA (hier Ondansetron) zu Dexamethason die Aprepitant-Gabe in der verzögerten Phase verzichtbar macht, wurde in einer multizentrischen internationalen Phase III-Studie (HEC II Studie) unter Leitung unserer Arbeitsgruppe geprüft (Schmoll et al., 2006). Ondansetron wurde dabei am Tag 1 in einer Dosis von 32 mg, an den Tagen 2 und 3

in einer Dosierung von 2x 8 mg gegeben. Das detaillierte Behandlungsregime ist in Tabelle 12 dargestellt. In der Aprepitant-Gruppe wurde erneut aufgrund des Interaktionsmechanismus die Dexamethason-Dosis von 20 mg auf 12 mg (Tag 1) bzw. von 2x 8 mg auf 1x 8 mg (Tage 2 bis 4) reduziert (McCrea et al., 2003). Bei Übelkeit und Erbrechen war eine entsprechende Notfallbehandlung („Rescue Therapie“, Vorgehen analog zu den Vorstudien) erlaubt. Primärer Endpunkt war analog der bereits aufgeführten Aprepitant-Studien das komplette Ansprechen (KA), definiert als kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Therapie bis zu 120 Stunden nach der Cisplatin-Gabe.

Tabelle 12: Behandlungsregime der HEC II Studie (Schmoll et al., 2006)

	Tag 1	Tag 2 und 3	Tag 4
Kontroll-Gruppe (n= 229)	Placebo Dex. 20 mg p.o. Ond. 32 mg i.v.	Placebo Dex. 8 mg p.o. 2x tgl. Ond. 8 mg p.o. 2x tgl.	Dex. 8 mg p.o. 2x tgl. Ond. 8 mg p.o. 2x tgl.
Aprepitant-Gruppe (n= 231)	Aprepitant 125 mg p.o. Dex. 12 mg p.o. Ond. 32 mg i.v.	Aprepitant 80 mg p.o. Dex. 8 mg p.o. 1x tgl.	Dex. 8 mg p.o. 1x tgl.

Dex.: Dexamethason ; Ond.: Ondansetron

Der durch die Gabe des 5-HT₃-RA Ondansetron (an Stelle des NK-1-RA Aprepitant) zu Dexamethason in der verzögerten Phase des Erbrechens erzielte Effekt war dem von Aprepitant signifikant unterlegen ($p < 0,003$), (Tabelle 13). Diese Studie bestätigte nunmehr das Aprepitant-Regimen als eine wirkungsvollere Therapieoption in der Phase des verzögerten Erbrechens bei hoch emetogener Chemotherapie.

Tabelle 13: Komplette Ansprechrates (in %) der HEC II Studie (Schmoll et al., 2006)

	Tag 1 (akute Phase)	Tag 2 - 5 (verzögerte Phase)	Tag 1 - 5 (overall Phase)
Kontroll-Gruppe (n= 229)	79%	63%	61%
Aprepitant-Gruppe (n= 231)	88%	74%	72%
	p=0,005	p=0,004	p=0,003

Aprepitant bei moderat emetogener Chemotherapie

1. AC-basierte (Anthrazyklin/Cyclophosphamid) „hoch-moderat“ emetogene Chemotherapie

Aprepitant ist in Deutschland laut Fachinformation für die moderat emetogene Chemotherapie zugelassen. In den internationalen Leitlinien bezieht sich diese Empfehlung allerdings nur auf die „hoch-moderat“ emetogene Chemotherapie im Sinne einer AC-basierten (Anthrazyklin/Cyclophosphamid) Chemotherapie (Kris et al., 2006; Roila et al., 2006) gemäß des Studiendesigns (Warr et al., 2005). In Analogie zu den Zulassungsstudien wurde Aprepitant über 3 Tage appliziert, wobei die Kombination mit Ondansetron und Dexamethason allerdings nur am Tag 1 bestand (Tabelle 14).

Tabelle 14: Behandlungsregime in der Studie zu Aprepitant bei moderat emetogener Chemotherapie (Warr et al., 2005)

	Tag 1	Tag 2 und 3
Kontroll-Gruppe (n= 424)	Placebo Dex. 20 mg p.o. Ond. 8 mg p.o. 2x tgl.	Placebo Ond. 8 mg p.o. 2 x tgl.
Aprepitant-Gruppe (n= 433)	Aprepitant 125 mg p.o. Dex. 12 mg p.o. Ond. 8 mg p.o. 2x tgl.	Aprepitant 80 mg p.o. Placebo

Dex.: Dexamethason; Ond.: Ondansetron

Primärer Endpunkt war ebenfalls das komplette Ansprechen (KA), definiert als kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Therapie bis zu 120 Stunden nach der AC-basierten Chemotherapie. In dieser Studie konnte bei AC-basierter Chemotherapie durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant in der akuten und in der verzögerten Phase (an Stelle des 5-HT₃-RA Ondansetron) eine um 9% höhere komplette Ansprechrate an den Tagen 1-5 erzielt (=Overall Phase) werden (p= 0,015; Tabelle 15).

Tabelle 15: Komplettes Ansprechen (in %) bei AC-basierter Chemotherapie (Warr et al., 2005)

	Tag 1 (akute Phase)	Tag 2-5 (verzögerte Phase)	Tag 1-5 (overall Phase)
Kontroll-Gruppe (n= 424)	69%	49%	42%
Aprepitant-Gruppe (n= 433)	76%	55%	51%
	p=0,034	p=0,064	p=0,015

Im Gegensatz zur hoch emetogenen Chemotherapie konnte in der Studie von Warr et al. (Tabelle 15) kein signifikanter Effekt von Aprepitant in der verzögerten Phase des Erbrechens erzielt werden. Darüber hinaus waren die kompletten Ansprechraten in der verzögerten Phase in der Studie von Warr (55%) deutlich geringer im Vergleich zur hoch emetogenen Chemotherapie (75-76%) (Hesketh et al., 2003; Poli-Bigelli et al., 2003). Ursächlich dafür könnte die Tatsache sein, dass Dexamethason in der verzögerten Phase des Erbrechens nicht eingesetzt wurde, worauf wir wiederholt in kritischen Reviews hinwiesen (Jordan et al., 2007c; Jordan et al., 2007d).

2. Moderat emetogene Chemotherapie, andere Chemotherapieschemata

Aprepitant wird derzeit in den internationalen Leitlinien für nicht-AC-basierte Chemotherapien nicht berücksichtigt, da dessen Wirksamkeit bisher nicht belegt war (Kris et al., 2006). In einer multizentrischen internationalen Phase III Studie, die unter maßgeblicher Mitarbeit unserer Arbeitsgruppe durchgeführt wurde, ist nunmehr auch die Wirksamkeit von Aprepitant bei nicht-AC-basierten Chemotherapien nachgewiesen („Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study“) (Rapoport et al., 2009). Es ist davon auszugehen, dass diese Studie eine Änderung der internationalen Leitlinien bewirken wird.

Aprepitant bei Mehrtages-Chemotherapien

Bei der Mehrtages-Chemotherapie mit mittel und hoch emetogenem Potential (akute Phase; an den Tagen der Chemotherapie) sollten gemäß der Leitlinien ein 5-HT₃-RA und ein Steroid appliziert werden. Die Prophylaxe an den Tagen 2-3 nach Ende der Chemotherapie (verzögerte Phase) besteht in der ausschließlichen Gabe eines Steroides (Roila et al., 2006). Ein vollständiges Ansprechen auf diese Kombinationstherapie bei einer 5-tägigen Behandlung mit Cisplatin (keine Emesis-Episoden an den Tagen 1 bis 5) erreichen allerdings nur 55 bis 58% der Patienten (Barbounis et al., 1999; Fox et al., 1993; Weissbach, 1991). Aufgrund der unzureichenden Studienlage insbesondere in Bezug auf Sicherheitsaspekte bei prolongierter Gabe eines NK-1-RA wird in den aktuellen MASCC Leitlinien ein NK-1-RA bei Mehrtages-Chemotherapien nicht empfohlen (Einhorn et al., 2005; Roila et al., 2006).

Unsere Arbeitsgruppe untersuchte daher, ob die zusätzliche Gabe von Aprepitant (Tag 1: 125 mg, dann jeweils 80 mg) an den Tagen der Chemotherapie sowie an beiden Tagen nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit dem 5-HT₃-RA Granisetron und mit Dexamethason die Ansprechraten (Ausbleiben der Emesis) bei mehrtägiger Chemotherapie verbessert (Jordan et al., 2009c). In dieser nicht-randomisierten Studie wurden Daten von Patienten verschiedener Tumorerkrankungen ausgewertet, die an 3 oder 5 konsekutiven Tagen (durchschnittlich 4,1 Tage) mit hoch emetogenen Zytostatika behandelt wurden (HEC, n=38) oder an 3 konsekutiven Tagen eine moderat emetogene Chemotherapie erhielten (MEC, n=40). Die Behandlung mit Aprepitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason dauerte im Durchschnitt 5,5 Tage bei einer maximalen Therapiedauer von 7 Tagen. Patienten, die eine zusätzliche antiemetische Medikation erhielten, wurden nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war das vollständige Ansprechen während des gesamten Beobachtungszeitraumes (akute und verzögerte Phase) im Sinne einer ausbleibenden Emesis und fehlender Notwendigkeit einer Rescue-Medikation. Den primären Endpunkt erreichten in der Gruppe der hoch emetogenen Chemotherapie 57,9% der Patienten, wobei in der akuten bzw. verzögerten Phase 65,8% bzw. 68,4% der Patienten vollständig ansprachen. Bei der moderat emetogenen Chemotherapie betrugen die Ansprechraten 72,5% (gesamte Beobachtungsdauer), 72,5% (akute Phase) bzw. 82,5% (verzögerte Phase). Die Latenz bis zur ersten

Emesis bei Patienten mit 5-Tages-Chemotherapien ist in Abbildung 16 dargestellt. Die Verträglichkeit der 5- bis 7-tägigen antiemetischen Medikation war der des etablierten 3-tägigen Aprepitant-Schemas zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei eintägiger Chemotherapie vergleichbar (Jordan et al., 2009c). Unerwartete Nebenwirkungen oder kumulative Toxizitäten traten in unserer Studie nicht auf. Im Vergleich zu den Ansprechraten der ausschließlichen Standardkombination aus einem 5-HT₃-RA und einem Steroid (Einhorn et al., 2007) bestätigen unsere Ergebnisse die zusätzliche Wirksamkeit von Aprepitant bei Mehrtageschemotherapien und favorisieren daher die Implementierung von Aprepitant in die neu zu definierenden Leitlinien auf der folgenden „Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy“ 2009.

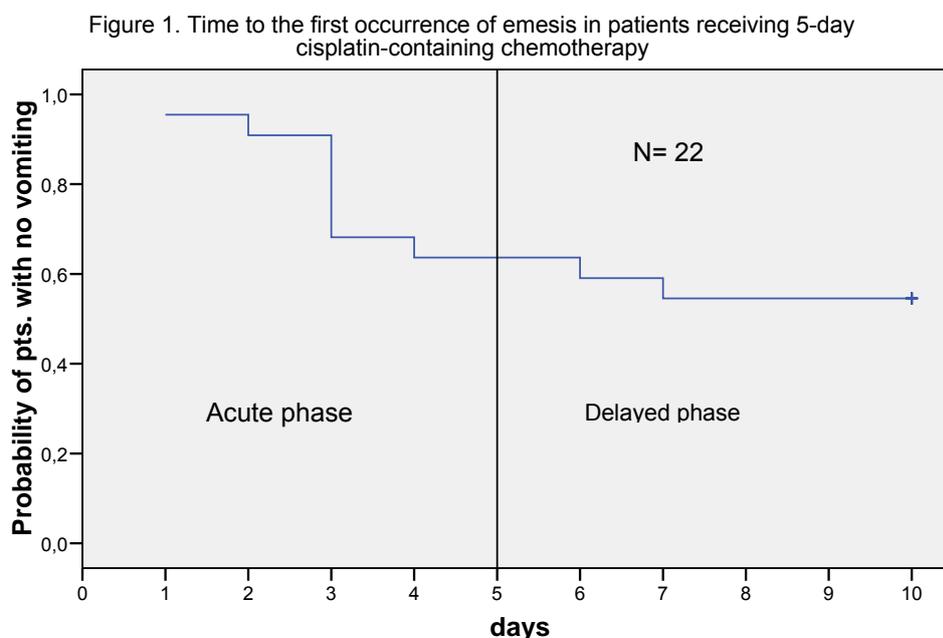


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve, Zeitpunkt des ersten emetischen Ereignisses bei 5-Tages-Chemotherapie (hoch emetogen) (Jordan et al., 2009c)

Aprepitant bei Hochdosis-Chemotherapie

Die aktuellen Leitlinien befürworten an den Tagen der Hochdosis-Chemotherapie (akute Phase) die Gabe eines 5-HT₃-RA in Kombination mit einem Steroid. Die Prophylaxe an den Tagen 2 und 3 nach Ende der Hochdosis-Chemotherapie (verzögerte Phase) besteht analog zu der der Mehrtagestherapie ebenfalls in der

ausschließlichen Gabe eines Steroides. Die zusätzliche Gabe eines NK-1-RA ist möglich, wird aber aufgrund unzureichender Studiendaten in den MASCC Leitlinien nicht empfohlen (Roila et al., 2006). In einer einarmigen monozentrischen Studie (n= 35) untersucht unsere Arbeitsgruppe derzeit den Effekt einer zusätzlichen Gabe von Aprepitant zur standardgemäßen Kombination aus einem 5-HT₃-RA und einem Steroid bei der Hochdosischemotherapie. Die Rekrutierung ist noch nicht beendet. Positive Zwischenergebnisse wurden bereits auf dem MASCC Kongress 2007 vorgestellt (Jordan et al., 2007b). Tabelle 16 zeigt das antiemetische Dosierungsschema laut Studienprotokoll.

Tabelle 16: Behandlungsregime bei der Hochdosischemotherapie (Jordan et al., 2007b)

	Tag 1 der Chemotherapie	Sonstige Tage der Chemotherapie	Tag 1 und 2 nach der Chemotherapie
n= 35	Aprepitant 125 mg p.o. Dex. 8 mg i.v. Granisetron 1 mg i.v.	Aprepitant 80 mg p.o. Dex. 8 mg i.v. Granisetron 1 mg i.v.	Aprepitant 80 mg p.o. Dex. 8 mg i.v.

Dex.: Dexamethason

Die Hochdosischemotherapien bestanden aus HD-ICE, HD-PEI und HD-Melphalan, wie in Tabelle 17 unter Angabe der jeweiligen Therapiedauer aufgeführt.

Tabelle 17: Hochdosischemotherapien (HD), Dauer

Chemotherapie, Dauer	n (%)
HD-ICE (3d, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)	23 (65,8%)
HD-PEI (5d, Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid)	6 (17,1%)
HD-Melphalan (2 d, Melphalan)	6 (17,1%)

Das mediane Alter der Studienpatienten betrug 39 Jahre (Range: 18-55), das Verhältnis Frauen/Männer 9/26. Mehr als 80% der Patienten waren entweder an einem Hodenkarzinom oder Sarkom erkrankt. Eine Chemotherapie-Naivität bestand aufgrund der vorherigen Mobilisierungskemotherapie bei keinem der Patienten. Von

bisher 35 rekrutierten Patienten erreichten 86,1 % bzw. 66,7% eine akutes bzw. verzögertes komplettes Ansprechen (kein Erbrechen und keine „Rescue“-Medikation). Abbildung 17 zeigt in einer Kaplan-Meier Kurve die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Ansprechrates bei Patienten mit HD-ICE über den gesamten Beobachtungszeitraum (Overall Phase, hier 8 Tage). Unsere Ergebnisse sind mit den wenigen verfügbaren Daten zur Anwendung des Standardschemas bei Hochdosischemotherapie (Kombination aus 5-HT₃-RA und Steroid) nur eingeschränkt vergleichbar (Trigg and Inverso, 2008). In diesen Untersuchungen wurden Kontrollpatienten auch dann als Responder gewertet, wenn sie während des Beobachtungszeitraumes einmal erbrachen (Einhorn et al., 2005; Hewitt et al., 1991; Trigg and Inverso, 2008). Die in diesen Studien erreichten Ansprechraten zwischen 40-70% sind unseren Ergebnissen trotz dieser Einschränkung im Studiendesign unterlegen.

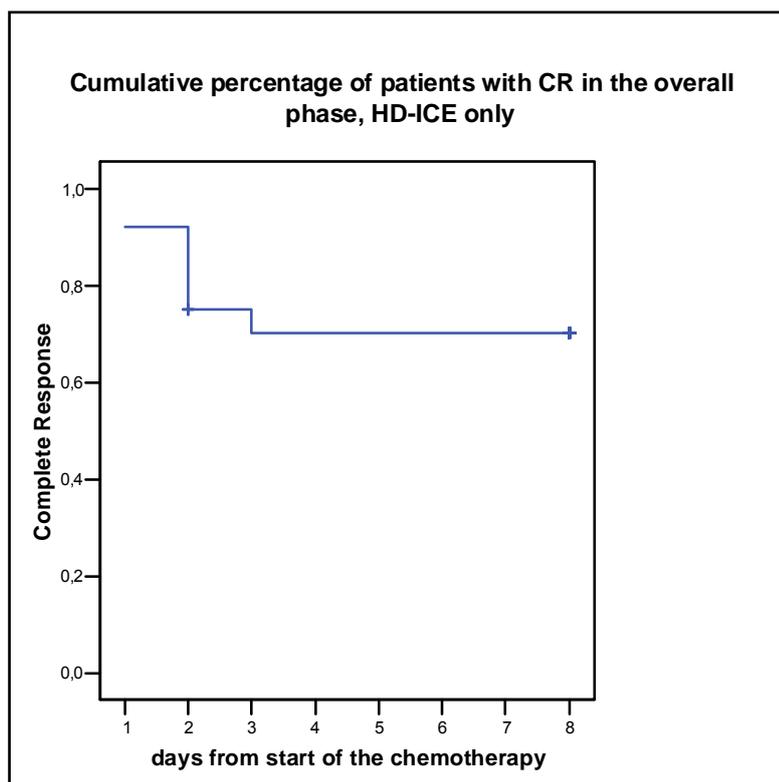


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit des kompletten Ansprechens (KA; Verhinderung von Erbrechen) bei Patienten unter HD-ICE Chemotherapie

Das Triple-Regime der Antiemese erwies sich als gut verträglich und in seinem Toxizitätsprofil dem bereits vorliegender Studiendaten (5-HT₃-RA und Steroid)

vergleichbar (Frakes et al., 1997; Trigg and Inverso, 2008). Zu den häufigsten Nebenwirkungen (alle CTC Grade) zählten Appetitlosigkeit (22,5%), Ifosfamid-induzierte Enzephalopathie (20,1%) und Singultus (5,3%). Damit befand sich insbesondere die Inzidenz der Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie im Rahmen der beschriebenen Inzidenz von 10-30% bei Anwendung vergleichbarer Schemata mit Hochdosis Ifosfamid (Hildebrand, 2006). Grundsätzlich ist natürlich eine zusätzliche Triggerung der Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie durch Aprepitant möglich, wie bereits kasuistisch berichtet (Durand et al., 2007). Die Vermutung, dass Aprepitant als Hemmer der Cytochrome P450 3A4 z.B. mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus interagiert, legt einen ähnlichen Interaktionsmechanismus auch mit Ifosfamid nahe (Ibrahim et al., 2008). Dieser Annahme konnte jedoch in unserer Studie aufgrund der geringen Fallzahl, des Studiendesigns und fehlender Messungen der Wirkstoffkonzentrationen nicht nachgegangen werden. Von einer Implementierung der NK-1-RA in die zu aktualisierenden antiemetischen Leitlinien bei Hochdosischemotherapien ist zunächst nicht auszugehen, da dazu bisher keine abschließend publizierten Studienergebnisse vorliegen.

4.2.2.2 Casopitant

Beim Casopitant handelt sich um einen NK-1-RA in intravenöser und oraler Formulierung. Sowohl bei der FDA und der EMEA ist Casopitant in der oralen Formulierung zur Zulassung eingereicht, wobei die Zulassung für Deutschland im Herbst 2009 erwartet wird. Diese auf dem ASCO 2008 vorgestellten aktuellen Phase III-Studien zum Einsatz von Casopitant bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie weisen zunächst auf eine ausreichende Suffizienz einer einmaligen Gabe am Tag 1 von 150 mg Casopitant hin (Grunberg et al., 2009; Herrstedt et al., 2009) . Die entsprechenden Dosierungen und Studienergebnisse sind in Tabelle 18 und 19 abgebildet.

Tabelle 18: Dosierung: Phase III-Studien Casopitant bei hoch- und moderat-emetogener Chemotherapie (Grunberg et al., 2009; Herrstedt et al., 2009)

Emetogenes Potential	Tag 1	Tag 2 und 3	Tag 4
Hoch (n= 1933)	Kontrollarm: Plazebo Ondansetron 32 mg i.v. Dex. 20 mg p.o.	Dex. 2 x 8 mg p.o.	Dex. 2 x 8 mg p.o.
	Casopitant 90 mg i.v., Ondansetron 32 mg i.v. Dexamethason 12 mg p.o.	Casopitant 50 mg p.o. Dex. 2 x 8 mg p.o.	Dex. 2 x 8 mg p.o.
	Casopitant 150 mg p.o., Ondansetron 32 mg i.v. Dexamethason 12 mg p.o.	Dex. 2 x 8 mg p.o.	Dex. 2 x 8 mg p.o.
Moderat (n= 810)	Kontrollarm: Plazebo Ondansetron 2 x 8 mg p.o. Dexamethason 8 mg i.v.	Ondansetron 2 x 8 mg p.o.	-
	Casopitant 90 mg i.v., Ondansetron 2 x 8 mg p.o. Dexamethason 8 mg i.v.	Casopitant 50 mg p.o. Ondansetron 2 x 8 mg p.o.	-
	Casopitant 150 mg p.o. Ondansetron 2 x 8 mg p.o. Dexamethason 8 mg i.v.	Ondansetron 2 x 8 mg p.o.	-
	Casopitant 150 mg p.o., Ondansetron 2 x 8 mg p.o. Dexamethason 1 x 8 mg i.v.	Casopitant 50 mg p.o. Ondansetron 2 x 8 mg p.o.	-

Dex: Dexamethason

Tabelle 19: Ergebnisse der Phase-III-Studien Casopitant bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie (Grunberg et al., 2009; Herrstedt et al., 2009)

Emetogenes Potential	Studienarm	Komplettes Ansprechen		
		Akute Phase	Verzögerte Phase	Overall Phase
Hoch (n= 1933)	Kontrollarm	88 %	66 %	66 %
	Casopitant Tag 1: 90 mg i.v., Tag 2-3: 50 mg p.o.	94 % ^d	80 % ^b	80 % ^b
	Casopitant Tag 1 „only“ (150 mg p.o.)	95 % ^c	86 % ^a	86 % ^a
Moderat (n= 810)	Kontrollarm	*	*	59 %
	Casopitant Tag 1: 90 mg i.v., Tag 2-3: 50 mg p.o.	*	*	74 % ¹
	Casopitant Tag 1 „only“ (150 mg p.o.)	*	*	73 % ¹
	Casopitant Tag 1: 150 mg p.o. Tag 2-3: 50 mg p.o.	*	*	73 % ¹

^a: p< 0,0001 versus Kontrollarm; ^b: p= 0,0004 versus Kontrollarm; ^c: p= 0.0044 versus Kontrollarm; ^d: p= 0,0165 versus Kontrollarm; * Nicht verfügbar; ¹: p< 0,0001 versus Kontrollarm

Dieser neue NK-1-RA lässt über die Vereinfachung zukünftiger antiemetischer Therapieregimes spekulieren. Wenn die antiemetische Prophylaxe nur noch einmalig am Tag 1 gegeben werden müsste, wäre bei einer deutlich verbesserten Leitlinienadhärenz auch eine optimalere Versorgung des onkologischen Patienten zu erwarten (Jordan et al., 2007d). Eine entsprechende Studie „Antiemese nur Tag 1“ unserer Arbeitsgruppe befindet sich derzeit in abschließender Planung.

4.2.3 Dosierung-Aprepitant

In randomisierten Dosisfindungsstudien konnte die in Tabelle 20 angegebene Dosierung von Aprepitant bei hoch emetogener und moderat (AC-basierter) Chemotherapie etabliert werden (Chawla et al., 2003). Aprepitant weist eine hohe spezifische Affinität zum humanen NK-1-Rezeptor auf und zeigt eine 3000-fach höhere Selektivität für den NK-1-Rezeptor als andere für CINV pathogenetisch bedeutende Rezeptoren, wie Serotonin- oder Dopamin-Rezeptoren.

Vermutlich ist der NK-1-RA Aprepitant nicht in der Lage, die bereits gebundene Substanz P aus der Rezeptorbindungsstelle zu einem späteren Zeitpunkt effektiv zu

lösen, so dass zur Erzielung eines optimalen antiemetischen Effektes die Gabe bereits ab Tag 1 erfolgen muss (Jordan, 2006).

Die EU-Zulassung für *Fosaprepitant* ist Anfang 2008 erteilt worden. Hierbei handelt es sich um die intravenöse Form (pro drug) der oralen Darreichungsform von Aprepitant. Die Zulassung von Fosaprepitant basiert auf einer Studie, die die Bioäquivalenz von 115 mg i.v. im Vergleich zu 125 mg oraler Substanz gezeigt hat (Lasseter et al., 2007). Fosaprepitant kann daher als neue Option am Tag 1 der Chemotherapie in einer Dosierung von 115 mg i.v. alternativ zur oralen Darreichungsform von 125 mg eingesetzt werden. Das sich anschließende Therapieregime für den Tag 2 und 3 ist unverändert in der oralen Dosierung von 80 mg vorgesehen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Dosierung: Aprepitant bei hoch und moderat emetogener (AC-basierter) Chemotherapie (Hesketh, 2008)

Neurokinin-1- Rezeptor-Antagonist	Applikationsform	Empfohlene Dosis
Aprepitant (Emend®)	oral	125 mg Tag 1, 80 mg Tag 2+3
Fosaprepitant (IVEmend®)	i.v.	115 mg* Tag 1, 80 mg oral Tag 2+3

* bioäquivalent zu 125 mg Aprepitant oral (Lasseter et al., 2007)

4.2.4 Nebenwirkungen

Aprepitant besitzt wie auch die 5-HT₃-RA ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Appetitlosigkeit ist das am häufigsten beschriebene Symptom (17,8%). Gelegentlich kommt es zu Obstipation (10,3%), Diarrhöe (10,3%) und Singultus (4,6%) (Campos et al., 2001; Van Belle et al., 2002). Auch bei wiederholter Einnahme bis zu 7 Tagen erwies sich Aprepitant in einer Studie unserer Arbeitsgruppe als gut verträglich (Jordan et al., 2009c).

4.3 Steroide

Die antiemetische Potenz der Steroide wird häufig zu Unrecht unterschätzt. Dies mag daran liegen, dass der genaue antiemetische Wirkmechanismus nicht detailliert bekannt ist (2004). In den Leitlinien gelten die Steroide bei fehlenden Kontraindikationen als fester Bestandteil jeder antiemetischen Prophylaxe. Steroide werden sowohl für die Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens eingesetzt (Grunberg, 2007; Ioannidis et al., 2000). Das am häufigsten in der antiemetischen Therapie eingesetzte Steroid ist Dexamethason (Grunberg, 2007; Hesketh, 2008).

4.3.1 Pharmakologisches Profil von Dexamethason

Das monofluorierte Glukokortikoid Dexamethason besitzt eine etwa 7,5x stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon oder Prednison. Mineralokortikoide Wirkungen fehlen (Duggan et al., 1975). Mit der biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden gehört Dexamethason zu den sehr lang wirksamen Glukokortikoiden. Aufgrund der langen Wirkdauer kann es daher bei einer kontinuierlichen Gabe zu einer andauernden Suppression der Nebennierenrinde und schließlich zu deren Atrophie kommen (Hursti et al., 1993). Die Serum-Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim Erwachsenen ca. 4 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal in Form des freien Dexamethason-Alkohols. Die in der Leber entstandenen Metabolite werden als Glukuronate bzw. Sulfate ebenfalls hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Störungen der Nierenfunktion beeinflussen die Elimination von Dexamethason nicht wesentlich (Hursti et al., 1993). Dagegen ist die Eliminationshalbwertszeit bei schweren Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis, Leberzirrhose) verlängert, ebenso bei Schwangerschaft und Östrogenapplikation.

4.3.2 Dosierung

Für das am häufigsten eingesetzte Steroid Dexamethason ergeben sich nach derzeitiger Studienlage erhebliche Dosierungsunterschiede unter Berücksichtigung der Komedikation und des emetogenen Potentials der Chemotherapie. Diese Unterschiede sind einerseits auf die häufige Kombinationstherapie mit Aprepitant

oder Casopitant (s. vorheriges Kapitel Nr 4.2), andererseits aber auch auf die inhomogene Studienlage zurückzuführen. Ausgehend von einer umfassenden Phase III Studie gilt jedoch die Dosierung von 8 mg Dexamethason bei moderat emetogener Chemotherapie in der akuten Phase des Erbrechens als ausreichend belegt (2004). Als wirksame und gut verträgliche Dexamethason-Dosis bei Mehrtageschemotherapien und Hochdosischemotherapie wurde von unserer Arbeitsgruppe eine Dosierung von 8 mg vorgeschlagen (2004; Roila et al., 2006). Die jeweils empfohlenen Dosierungen für Dexamethason in Abhängigkeit vom emetogenen Potential der Chemotherapie sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Dosierungsempfehlungen für Dexamethason (Tagesdosis) (2004; Hesketh, 2008; Jordan et al., 2008)

Emetogenes Potential		Aktue Phase	Verzögerte Phase
Hoch	mit Aprepitant	12 mg	8 mg
	ohne Aprepitant	20 mg	2 x 8 mg
Moderat		8 mg	8 mg
Gering		8 mg	8 mg
Mehrtageschemotherapie		8 mg	8 mg
Hochdosischemotherapie		8 mg	8 mg

4.3.3 Nebenwirkungen

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei kurzfristiger Steroid-Therapie, selbst bei Anwendung hoher Dosierungen, gering. Dies konnte unsere Arbeitsgruppe auch für die Mehrtageschemotherapien, bei der Dexamethason mitunter über 7 Tage appliziert wurde, bestätigen (Jordan et al., 2009c). In der Onkologie müssen insbesondere die Immunsuppression mit dem damit einhergehenden erhöhten Infektionsrisiko sowie die verminderte Glukosetoleranz bedacht werden. Heftige perianale Parästhesien treten bei zu schneller i.v.-Applikation von Dexamethason auf. Ein Cushing-Syndrom kann sich bei längerer Therapiedauer entwickeln, selten kommt es zu einer steroidinduzierten Psychose (2004; Ioannidis et al., 2000). Präklinische Hinweise auf ein durch eine Steroidtherapie möglicherweise vermindertes Tumoransprechen konnten bisher klinisch nicht bestätigt werden (Herr et al., 2003).

4.4 Metoclopramid

Die Indikation für den Einsatz von Metoclopramid, einem Benzamid, besteht nur noch als so genannte „Rescue-Medikation“ bei Therapieversagern. In niedrigen Dosierungen wirkt Metoclopramid über eine D₂-Rezeptorblockade, in höheren Dosierungen tritt ein zusätzlicher 5-HT₃-Rezeptorantagonismus auf (Gralla et al., 1981). Die antiemetische Wirksamkeit von Metoclopramid ist jedoch wesentlich geringer als die der selektiven 5-HT₃-Rezeptorantagonisten.

4.4.1 Metoclopramid in der verzögerten Phase des Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie

In mehreren Studien konnte die prophylaktische Wirksamkeit vom Metoclopramid in der verzögerten Phase des Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie belegt werden (Anderson et al., 1994; Kaasa et al., 1990; Levitt et al., 1993; Marschner et al., 1991) Metoclopramid war in den bis 1999 gültigen internationalen Leitlinien zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens den 5-HT₃-RA in Kombination mit Dexamethason gleichgestellt (Gralla et al., 1999). In den aktuellen internationalen Leitlinien findet Metoclopramid jedoch für die Prophylaxe der verzögerten Emesis bei moderat emetogener Chemotherapie keine Berücksichtigung mehr (Kris et al., 2006; Roila et al., 2006).

Seitdem wurden jedoch keine Daten publiziert, die belegen, dass Metoclopramid in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens tatsächlich ersatzlos verzichtbar ist. Die Frage, ob die 5-HT₃-RA dem Wirkstoff Metoclopramid in der verzögerten Phase des Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie tatsächlich überlegen sind, kann auch aus unserer Sicht anhand der vorliegenden Daten nicht hinreichend beantwortet werden (Gralla et al., 1999). Dabei ist diese Problematik von enormer gesundheitsökonomischer und praktischer Relevanz. So kostet z. B. eine Ampulle Metoclopramid ca. 0,50 € und eine Ampulle eines 5-HT₃-RA immerhin zwischen ca. 12,00 € und 98,00 € (unter Berücksichtigung von Generikapreisen).

Die tägliche klinische Praxis zeigt, dass Metoclopramid dennoch häufig eingesetzt wird. Immerhin veröffentlichte Geling et al. 2005 eine gepoolte Analyse, die keine sichere Wirksamkeit der 5-HT₃-RA in der Prophylaxe der verzögerten Emesis aufzeigt (Geling and Eichler, 2005). Eine aktuelle Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe belegt die vergleichbare Wirksamkeit der 5-HT₃-RA und Metoclopramid bei dieser Indikation (Jordan et al., 2009d). Die dazu durchgeführte

Medline Suche identifizierte zunächst 15 Studien, die 5-HT₃-RA und Metoclopramid in der verzögerten Phase bei moderat emetogener Chemotherapie verglichen. Der primäre Effektivitätsparameter war die komplette Ansprechrate in der verzögerten Phase (kein Erbrechen 24 Stunden bis 120 Stunden nach Ende der Chemotherapie). In 4 dieser Studien konnten akute und verzögerte Phase nur unzureichend diskriminiert werden. In 5 weiteren Studien verhinderte die Applikation multipler Antiemetika in einem Arm deren Einschluss in die finale Analyse. Für jede der verbleibenden 6 Studien (N=700) wurde zunächst das individuelle Odds Ratio (OR) kalkuliert, das kombinierte Odds Ratio wurde anhand der Methode nach Peto berechnet (Yusuf et al., 1985). Der in dieser Metaanalyse aufgezeigte vergleichbare Effekt von 5-HT₃-RA und Metoclopramid auf die Verhinderung des Erbrechens ist in Abbildung 18 dargestellt (OR fixed 1,01; 95% CI: 0,75-1,36, OR random 1,26; 95% CI: 0,64-2,46). Eine nachfolgende Analyse (N=895) unter Einschluss einer Studie, in der in beiden Armen zusätzlich Dexamethason gegeben wurde (Aapro et al., 2003), bestätigte die vergleichbare Wirksamkeit von 5-HT₃-RA und Metoclopramid (Abbildung 19) (OR fixed 1,02; 95% CI: 0.79-1.22, OR random 1,19; 95% CI: 0,70-2,04).

Ausgehend von den Ergebnissen unserer Metaanalyse ist die Diskussion über den Einsatz von Metoclopramid als Alternative zur Gruppe der 5-HT₃-RA in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie unverzichtbar. Einschränkend sei jedoch bei der Bewertung der Ergebnisse darauf hingewiesen, dass die Studien eine hohe Heterogenität besitzen und weiterhin ein potentieller „carry over Effekt“ nicht ausgeschlossen werden kann (Einfluss der Ansprechraten in der akuten Phase auf die verzögerte Phase). Dennoch ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse bei der Aktualisierung der antiemetischen Leitlinien Berücksichtigung finden werden (MASCC, Perugia Consensus Conference 2009).

Outcome:

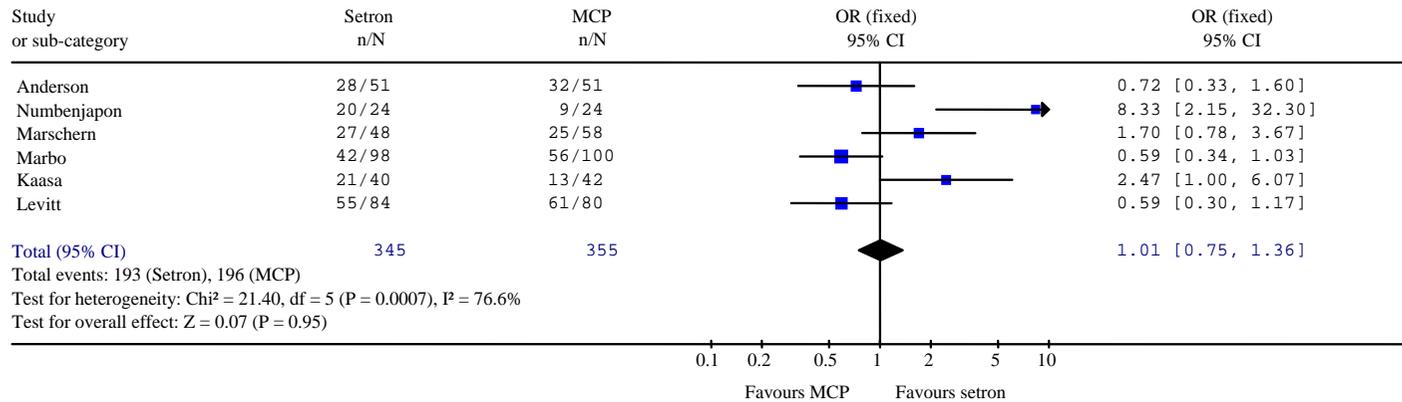


Abbildung 18: Metaanalyse 5-HT₃-RA versus Metoclopramid in der verzögerten Phase bei moderat emetogener Chemotherapie (ohne Dexamethason) (Jordan et al., 2009d)

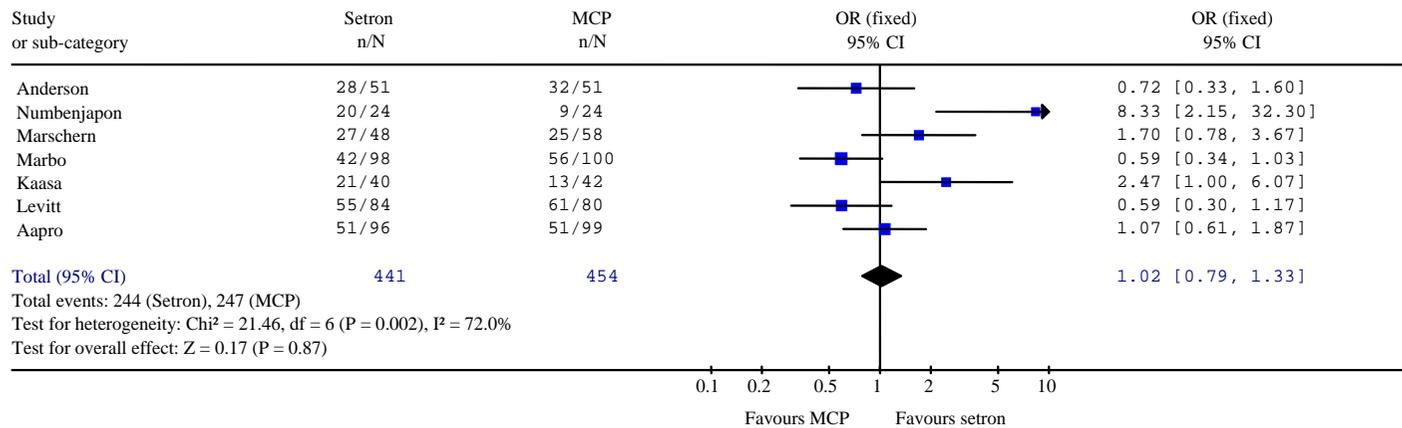


Abbildung 19: Metaanalyse 5-HT₃-RA versus Metoclopramid in der verzögerten Phase bei moderat emetogener Chemotherapie (mit Dexamethason) (Jordan et al., 2009d)

4.4.2 Dosierung und Nebenwirkungen von Metoclopramid

Üblicherweise werden täglich 3-4 mal je 30-40 Tropfen (8-10mg) Metoclopramid gegeben (Hesketh, 2008; Jordan et al., 2008). Die Substanz ist in der Regel gut verträglich, führt jedoch aufgrund ihrer Penetration ins ZNS gehäuft bei Kindern und Jugendlichen, bei Erwachsenen eher selten, zu akuten extrapyramidalen Nebenwirkungen. Eine Akathisie (Rastlosigkeit) tritt gelegentlich bei höheren Dosierungen und jüngeren Patienten auf. Weitere seltenere Nebenwirkungen sind Sedierung, Schwindel, Diarrhöe und Prolaktinerhöhungen (Gralla et al., 1981).

4.5 Weitere Antiemetika

4.5.1 Klassische Neuroleptika

Der antiemetische Effekt der Neuroleptika (z.B. Haloperidol, Promethazin) ist wesentlich geringer ausgeprägt als der von Metoclopramid. Wie auch bei den Benzodiazepinen steht dabei eher die gewünschte psychische Distanzierung im Vordergrund der Therapie (Hesketh, 2008; Morrow et al., 1998). Phenothiazine, die so genannten niederpotenten Neuroleptika (Levopromazin, Promethazin, Triflupromazin) weisen einen stärkeren sedierenden Effekt als Butyrophenone (hochpotente Neuroleptika: Haloperidol, Droperidol) auf (Jordan et al., 2007c). Dafür sind die extrapyramidalen Nebenwirkungen (Parkinsonoid) bei den Phenothiazinen wesentlich geringer ausgeprägt als bei den Butyrophenonen.

4.5.2 Atypisches Neuroleptikum Olanzapin

In den letzten Jahren gewann das atypische Neuroleptikum Olanzapin (z.B. Zyprexa[®]) als antiemetische „Rescue-Medikation“ an Bedeutung (Passik et al., 2004). In aktuellen Studien erzielte Olanzapin in Kombination mit einem 5-HT₃-RA und einem Steroid klinisch relevante Ansprechraten (Navari et al., 2007). Die empfohlene Dosierung liegt bei 5-10 mg in einer täglichen Einmalgabe. Extrapyramidale Nebenwirkungen werden bei Olanzapin aufgrund seiner Zugehörigkeit zu den „Atypika“ nur sehr selten beobachtet; allerdings besteht eine leicht sedierende Wirkung.

4.5.3 Benzodiazepine

Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Diazepam) haben keine primäre antiemetische Wirkung. Allerdings sollte diese Substanzgruppe nicht unterschätzt werden, da sie durch ihre anxiolytische Wirkung und ihren sedierenden Effekt insbesondere beim antizipatorischen Erbrechen und beim unstillbaren Erbrechen sehr wirkungsvoll sein kann (Jordan et al., 2006b).

4.5.4 Antihistaminika

Für Antihistaminika ist grundsätzlich keine antiemetische Aktivität bei chemotherapiebedingtem Erbrechen belegt. Dennoch werden Antihistaminika wiederholt in der täglichen Praxis entgegen der Leitlinien bei dieser Indikation eingesetzt (Gralla et al., 1999; Jordan et al., 2008).

5. Antiemetische Prophylaxe und Therapie, standardgemäßes praktisches Vorgehen

Die internationalen Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe basieren auf den „MASCC-Guidelines“ und den „ASCO Guidelines“ (Kris et al., 2006; Roila et al., 2006). In Deutschland sind die antiemetischen Leitlinien unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) und unserer Arbeitsgruppe Bestandteil der kurzgefassten interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) (Jordan et al., 2008). Ziel dieser Leitlinie war es, die komplexen Zusammenhänge der internationalen MASCC und ASCO Leitlinien evidenzbasiert, kurz und praxisnah darzustellen.

Praktisches Vorgehen bei antiemetischer Prophylaxe

Die Strategie der Antiemese für die akute und verzögerte Phase des Erbrechens muss vor Beginn der Chemotherapie klar definiert und umgesetzt werden, da eine spätere erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung kaum noch wirksam ist. Dies gilt insbesondere auch für die verzögerte Phase des Erbrechens. Im ersten Schritt erfolgt die Festlegung des emetogenen Potenzials der Chemotherapie (Tabellen 4 und 5). Für die Therapie ist dabei das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial ausschlaggebend; es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika.

Bei ambulant behandelten Patienten ist die schriftliche Erstellung und Aushändigung eines Medikamentenplanes zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens unverzichtbar. Die einmalige tägliche Gabe der Antiemetika ist ausreichend. Die orale Einnahme der Antiemetika ist der i.v.-Gabe in ihrer Wirksamkeit ebenbürtig (Jordan et al., 2008).

Nachfolgend werden die Therapieschemata zur Prophylaxe des akuten und verzögerten Erbrechens unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der Chemotherapie zusammenfassend dargestellt. Die empfohlenen Tagesdosen sind für die akute Phase (Tag1) sowie die verzögerte Phase (ab Tag 2) in der Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (Jordan et al., 2008)

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

5.1 Prophylaxe des akuten Erbrechens

5.1.1 Hoch emetogene Chemotherapie

Jeder Patient sollte bei Behandlung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie eine antiemetische Kombinationstherapie, bestehend aus einem 5-HT₃-RA, einem NK-1-RA und einem Steroid, erhalten (Tabelle 22).

5.1.2 Moderat emetogene Chemotherapie

Die antiemetische Prophylaxe bei der *moderat emetogenen Chemotherapie* sieht in jedem Fall eine Kombination aus 5-HT₃-RA und Steroid vor. Eine Ausnahme bilden Patienten, die eine „hochmoderat emetogene Chemotherapie“ (gemäß der Leitlinie Adriamycin/Cyclophosphamid basiert) erhalten oder auch Patienten mit einem erhöhten individuellen Risikoprofil für chemotherapie-induziertes Erbrechen. Deren antiemetische Medikation sollte in Analogie zur hoch emetogenen Chemotherapie durch zusätzliche Gabe eines NK-1-RA zur Kombination aus einem 5-HT₃-RA und Steroid ergänzt werden (Tabelle 22). Patienten, die eine andere moderat emetogene Chemotherapie erhalten oder kein individuelles Risikoprofil aufweisen, erhalten standardgemäß die Kombination aus einem 5-HT₃-RA und einem Steroid. Aufgrund der aktuellen positiven Studienergebnisse unter maßgeblicher Beteiligung unserer Arbeitsgruppe ist jedoch von einer Indikationserweiterung für die NK-1-RA (Aprepitant) bei der moderat emetogenen Chemotherapie auszugehen (Rapoport et al., 2009).

5.1.3 Gering emetogene Chemotherapie

Bei der gering emetogenen Chemotherapie ist die ausschließliche Gabe eines Steroides ausreichend wirksam. Eine grundsätzliche Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA ist nicht vorgesehen (Tabelle 22). Erfahrungsgemäß kommt es gerade in diesem Bereich häufig zur Übertherapie; z.B. benötigt ein Patient mit einer Paclitaxel Therapie routinemäßig keinen 5-HT₃-RA.

5.1.4 Minimal emetogene Chemotherapie

Eine antiemetische Prophylaxe ist bei minimal emetogener Chemotherapie nicht erforderlich und wird nicht empfohlen (Tabelle 22).

5.2 Prophylaxe des verzögerten Erbrechens

Insbesondere Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid verursachen lang andauernde Beschwerden durch verzögerte Übelkeit und Erbrechen. Das Auftreten von verzögertem Erbrechen wird häufig unterschätzt, so dass erfahrungsgemäß häufig keine adäquate medikamentöse Prophylaxe angewandt wird (Grunberg et al., 2004).

5.2.1 Hoch emetogene Chemotherapie

Die standardgemäße Prophylaxe sollte aus der Kombination eines NK-1-RA mit einem Steroid bestehen (Tabelle 22). Die zusätzliche Gabe eines 5-HT₃-RA ist nicht notwendig.

5.2.2 Moderat emetogene Chemotherapie

War ein NK-1-RA Bestandteil der Prophylaxe des akuten Erbrechens, wird die Fortführung des NK-1-RA als Monotherapie für 2 weitere Tage empfohlen. Zusätzlich kann ein Steroid, wie es in den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) empfohlen wird, appliziert werden.

War ein NK-1-RA nicht Bestandteil der Prophylaxe des akuten Erbrechens wird die Gabe von einem Steroid als Monotherapie empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen Steroide kann alternativ ein 5-HT₃-RA oder auch Metoclopramid eingesetzt werden (Tabelle 22). Obwohl letzteres derzeit in den internationalen Leitlinien nicht mehr empfohlen wird, haben die Ergebnisse unserer Metaanalyse die Wirksamkeit von Metoclopramid zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens bestätigt und zu dessen Implementierung in die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft geführt (Jordan et al., 2008).

5.2.3 Gering und minimal emetogene Chemotherapie

Eine antiemetische Prophylaxe für die verzögerte Phase des Erbrechens wird nicht empfohlen (Tabelle 22).

5.3 Therapie des antizipatorischen Erbrechens

Eine Therapie des antizipatorischen Erbrechens mit konventionellen Antiemetika ist wirkungslos. Allerdings kann eine Behandlung mit niedrig dosierten Benzodiazepinen insbesondere vor der Chemotherapie erfolgreich sein. Da es sich jedoch beim antizipatorischen Erbrechen um einen erlernten Prozess handelt, sollten primär psychologische Interventionen angewandt werden, wenngleich deren Umsetzung in die Praxis häufig erschwert ist (Morrow et al., 1998). Zu den Interventionsmaßnahmen zählen die progressive Muskelrelaxation, die systemische Desensibilisierung, die Hypnose und die kognitive Distraction (Aapro et al., 2005).

5.4 Therapie bei nicht ausreichender antiemetischer Wirksamkeit

Kommt es trotz antiemetischer Prophylaxe nach der Chemotherapie zu Erbrechen, sollte zunächst überprüft werden, ob der Patient eine leitliniengerechte Antiemese erhalten hat. Die weitere therapeutische Herangehensweise ist hierbei unabhängig vom emetogenen Potential des Chemotherapeutikums. Eine wiederholte Gabe der zuvor verabreichten Antiemetika ist meist nicht wirksam; dies gilt insbesondere auch für 5-HT₃-RA (Aapro, 2002b). Auch die Anwendung einer anderen Substanz aus der Gruppe der 5-HT₃-RA lindert die Beschwerden meist nicht, wobei dies auf den neu etablierten 5-HT₃-RA Palonosetron nicht zuzutreffen scheint (Navari, 2003). Bei Patienten, die eine Kombination aus einem 5-HT₃-RA und einem Steroid erhalten haben, sollte zusätzlich Aprepitant als NK-1-RA gegeben werden. Allerdings ist bisher pathophysiologisch unklar, ob der nachträglich applizierte NK-1-RA in der Lage ist, bereits gebundene Substanz P aus der Bindungsstelle am NK-1-Rezeptor zu lösen (Jordan, 2006). Bei anhaltendem Erbrechen kann auch der Einsatz von Metoclopramid, Benzodiazepinen oder Neuroleptika, insbesondere von Olanzapin, wirksam sein (Hesketh, 2008). Parallel zur medikamentösen Therapie müssen stets andere Ursachen, wie z.B. emetogene Komedikation, Hirnmetastasen oder

gastrointestinale Obstruktionen, als Ursache der Symptomatik bedacht bzw. abgeklärt werden (Jordan and Schmoll, 2006).

5.5 Antiemetische Prophylaxe bei Mehrtages-Chemotherapie

Bei der Mehrtageschemotherapie mit mittel und hoch emetogenem Potential (akute Phase; an den Tagen der Chemotherapie) sollten ein 5-HT₃-RA und ein Steroid appliziert werden. Die Prophylaxe an den Tagen 2-3 nach Ende der Chemotherapie (verzögerte Phase) besteht aus der ausschließlichen Gabe eines Steroides (Roila et al., 2006). In den im März 2008 aktualisierten MASCC-Leitlinien zu Mehrtages-Cisplatin-Chemotherapien (PEB) wird bei Mehrtages-Chemotherapien insbesondere auf den 5-HT₃-RA Palonosetron hingewiesen. Eine wenige Patienten umfassende Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine alternierende Palonosetrongabe (i.v.) an den Tagen 1, 3 und 5 bei einer 5-tägigen PEB-Chemotherapie ausreichend sei (Einhorn et al., 2007). Aufgrund der aktuellen Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei prolongierter Gabe des NK-1-RA Aprepitant bei Mehrtageschemotherapie ist die Implementierung von Aprepitant in die neu zu erarbeitenden Leitlinien auf der „Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy“ 2009 zu erwarten (Jordan et al., 2009c).

5.6 Antiemetische Prophylaxe bei Hochdosis-Chemotherapie

Die geltenden Leitlinien befürworten an den Tagen der Hochdosis-Chemotherapie (akute Phase) die Gabe eines 5-HT₃-RA in Kombination mit einem Steroid. Die Prophylaxe an den Tagen 2 und 3 nach Ende der Hochdosis-Chemotherapie (verzögerte Phase) besteht analog zu der bei Mehrtages-Chemotherapie ebenfalls in der ausschließlichen Gabe eines Steroides. Die zusätzliche Gabe eines NK-1-RA ist möglich, wird aber aufgrund unzureichender Studiendaten in den MASCC Leitlinien nicht empfohlen (Roila et al., 2006). Von einer Implementierung der NK-1-RA in die zu aktualisierenden antiemetischen Leitlinien („Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy“) bei Hochdosis-Chemotherapien ist zunächst nicht auszugehen, da dazu bisher keine abschließend publizierten Studienergebnisse vorliegen.

6 Praktikabilität der antiemetischen Therapie

Die wissenschaftlichen Untersuchungen zur antiemetischen Therapie verfolgen neben einer maximal effektiven Unterdrückung von Übelkeit und Erbrechen gleichzeitig das Ziel, eine möglichst unkomplizierte und praxisnahe Anwendung der Leitlinien im klinischen Alltag zu ermöglichen. Vereinfachte Therapieschemata und demzufolge eine zunehmende leitliniengerechte Behandlung führen unweigerlich zu einer verbesserten Versorgungsqualität des Patienten.

Dazu würde z.B. auch eine praktikablere Applikationsform mehrerer in einer Lösung vereinter Antiemetika beitragen. Bereits Mitte der 90iger Jahre wurde die Stabilität eines Lösungsgemisches aus Granisetron und Dexamethason über 14 Tage untersucht (Chin et al., 1996). Diese Idee griff unsere Arbeitsgruppe vor einigen Jahren auf und untersuchte die Wirksamkeit und Praktikabilität einer Suspensionslösung aus Granisetron und Dexamethason bei mit hoch und moderat emetogener Chemotherapie behandelten Patienten (Jordan et al., 2005b). Die einmal tägliche Gabe von Granisetron/Dexamethason in Form einer Suspensionslösung erwies sich als eine sehr effektive, im klinischen Alltag praktikable, kostengünstige und für die Patienten angenehmere Alternative zur intravenösen Applikation der Substanzen.

Zukünftig ist das Konzept einer komplexen medikamentösen Applikationsform, die eine Dreifach-Antiemese aus einem 5-HT₃-RA, NK-1-RA und einem Steroid beinhaltet und idealerweise nur einmalig am Tag 1 der Chemotherapie gegeben werden muss, umzusetzen. Diesbezüglich ist unter Federführung unserer Arbeitsgruppe eine Studie mit dem langwirksamen 5-HT₃-RA Palonosetron, einem Steroid und dem NK-1-RA Casopitant, die nur an Tag 1 appliziert werden sollen, geplant.

7 Aktuelle Entwicklungen in der antiemetischen Therapie

Die für dieses Jahr erwartete Zulassung des NK-1-RA Casopitant, der nur einmalig gegeben werden muss, lässt über die Vereinfachung zukünftiger antiemetischer Therapieregimes spekulieren. Eine einmalige und damit logistisch erheblich vereinfachte antiemetische Prophylaxe ermöglicht eine verbesserte Leitlinienadhärenz und somit optimalere Versorgung des onkologischen Patienten (Jordan et al., 2007d). Eine entsprechende Studie „Antiemese nur Tag 1“ unserer Arbeitsgruppe befindet sich derzeit in abschließender Planung (Kap. 4.2.2.1). Weitere hochselektive NK-1-RA wie Netupitant und Rolapitant befinden sich derzeit im Stadium der präklinischen Entwicklung.

Auch das atypische Neuroleptikum Olanzapin ist derzeit Gegenstand klinischer Studien zur Antiemese. Der primär bei psychiatrischen Erkrankungen eingesetzte Wirkstoff greift durch seinen dualen Wirkmechanismus der Blockade zentraler Serotonin- und Dopaminrezeptoren auch in die Regulation des Erbrechens ein. Die Ergebnisse der zwar meist nur einarmigen Studien zur „Rescue Therapie“ sind vielversprechend, so dass Olanzapin als „Add on-Antiemetikum“ bei der hoch emetogenen Chemotherapie durchaus geprüft werden sollte.

Wenngleich chemotherapie-induziertes Erbrechen durch Dreifachantiemese zunehmend verhindert werden kann, ist das ätiologisch komplexere und schlecht objektivierbare Symptom Übelkeit leider damit nicht hinreichend kontrolliert. Interessanterweise scheint Ingwer laut aktueller auf dem ASCO 2009 präsentierter Daten in der Therapie der chemotherapie-induzierten Übelkeit aber nicht des Erbrechens wirksam zu sein (Ryan et al., 2009).

Neben der Entwicklung und Evaluation antiemetisch wirksamer Substanzen wird jedoch auch die patientenspezifische antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapien angestrebt. Die Berücksichtigung individueller Risikofaktoren verspricht nicht nur eine optimalere Patientenversorgung sondern birgt auch ein hohes wirtschaftliches Einsparpotential. Inwiefern geltende antiemetische Leitlinien diesem Anspruch bei gleichzeitiger klinischer Praktikabilität gerecht werden können wird auf der internationalen „Consensus Conference on Antiemetic Treatment“ in Perugia 2009 diskutiert werden.

8 Schlussfolgerung

Die Verhinderung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen gilt als wesentlichster Bestandteil supportiver Therapiemaßnahmen, da diese Nebenwirkungen den Patienten neben seiner Grunderkrankung erheblich beeinträchtigen. Eine optimale antiemetische Prophylaxe kann die Lebensqualität des Patienten deutlich verbessern und damit maßgeblich Compliance und Erfolg der antitumoralen Therapie beeinflussen.

Wenngleich die pathophysiologischen Hintergründe des Erbrechens zunehmend exakter beschrieben werden konnten, sind die detaillierten pathogenetischen Mechanismen zytostatika-induzierten Erbrechens noch nicht ausreichend verstanden. Basierend auf tierexperimentellen Modellen und Ergebnissen funktioneller zerebraler Bildgebung konnten die Neurotransmitter Serotonin und Substanz P als wesentliche Vermittler des chemotherapie-induzierten Erbrechens identifiziert werden. Das sogenannte „Brain-Gut“-Konzept scheint jedoch aufgrund der Interaktionen weiterer bei Erbrechen involvierter Transmitter, der zusätzlichen Neuromodulation durch das limbische System und noch unzureichend beschriebener medikamentenspezifischer pharmakokinetischer und –dynamischer Einflüsse wesentlich komplexer.

Serotonin und Substanz P, die über eine spezifische Rezeptorbindung am 5-HT₃-Rezeptor (Serotonin) bzw. Neurokinin-1-Rezeptor (Substanz P) Übelkeit und Erbrechen bei der Chemotherapie auslösen, definieren die entscheidenden pharmakologischen Angriffspunkte antiemetischer Wirkstoffe. Neben den klassischen Antiemetika wie Metoclopramid stehen mit den 5-HT₃-RA und den NK-1-RA potente Antiemetika zur Verfügung, die durch eine selektive Rezeptorblockade zytostatika-induziertes Erbrechen im akuten und verzögerten Stadium eindämmen bzw. verhindern. Trotz Anwendung evidenzbasierter optimaler antiemetischer Therapiestrategien erbrechen weiterhin ca. 20 bis 30% der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie; die Inzidenz von Übelkeit ist mit ca. 40 bis 50% sogar ungleich höher.

Es ist daher denkbar, dass weitere bisher nicht beschriebene Neurotransmitter existieren, die zytostatika-induziertes Erbrechen triggern. Um Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen der Chemotherapie möglichst gänzlich zu verhindern, sollten zukünftige wissenschaftliche Bemühungen die Entwicklung auf neuen

Pathomechanismen basierender Antiemetika anstreben. In Kenntnis häufig im klinischen Alltag unzureichend umgesetzter evidenzbasierter antiemetischer Leitlinien müssen diese wiederholt in ihrer Praktikabilität und wirtschaftlichen Anwendbarkeit geprüft und ggf. modifiziert werden.

Literaturverzeichnis

- Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research. *Ann Oncol* 1995; 6: 805-10.
- Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725-9.
- Aapro M. 5-HT₃ receptor antagonists: are they all the same? Management of nausea and vomiting: revisiting the role of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Cancer Today* 2002a: 3-15.
- Aapro MS. 'setron': are 5-HT₃ receptor antagonists different? *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1655.
- Aapro MS. How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? *Support Care Cancer* 2002b; 10: 106-9.
- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005; 13: 117-21.
- Aapro MS, Thuerlimann B, Sessa C, De Pree C, Bernhard J, Maibach R. A randomized double-blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Ann Oncol* 2003; 14: 291-7.
- Aksoylar S, Akman SA, Ozgenc F, Kansoy S. Comparison of tropisetron and granisetron in the control of nausea and vomiting in children receiving combined cancer chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 397-406.
- Anderson H, Thatcher N, Howell A, Logan K, Sage T, de Bruijn KM. Tropisetron compared with a metoclopramide-based regimen in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 610-5.
- Andrews PL, Bhandari P. The 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl 1: S11-6.
- Barbounis V, Koumakis G, Hatzichristou H, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis A. The anti-emetic efficacy of tropisetron plus dexamethasone in patients treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 1999; 7: 79-83.
- Barrajon E, de las Penas R. Randomised double blind crossover study comparing ondansetron, granisetron and tropisetron. A cost-benefit analysis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 323-33.
- Beck T, Hesketh P, Madajewicz S, Navari R, Pendergrass K, Lester E, et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1969-1975.
- Bergstrom M, Hargreaves RJ, Burns HD, Goldberg MR, Sciberras D, Reines SA, et al. Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1007-12.
- Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 111-22.

- Bhatia A, Tripathi KD, Sharma M. Efficacy & tolerability of ondansetron compared to metoclopramide in dose dependent cisplatin-induced delayed emesis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 183-93.
- Blier P, Gobbi G, Haddjeri N, Santarelli L, Mathew G, Hen R. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 208-18.
- Blower PR. 5-HT₃-receptor antagonists and the cytochrome P450 system: clinical implications. *Cancer J* 2002; 8: 405-14.
- Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orłowski LH, Panebianco D, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003; 25: 1407-19.
- Bonneterre J, Hecquet B. Granisetron (IV) compared with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately-emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bull Cancer* 1995; 82: 1038-43.
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1759-67.
- Carmichael J, Cantwell BM, Edwards CM, Zussman BD, Thompson S, Rapeport WG, et al. A pharmacokinetic study of granisetron (BRL 43694A), a selective 5-HT₃ receptor antagonist: correlation with anti-emetic response. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 45-9.
- Carpenter DO, Briggs DB, Strominger N. Responses of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides. *Cell Mol Neurobiol* 1983; 3: 113-26.
- Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290-300.
- Chin A, Moon YS, Chung KC, Gill MA. Stability of granisetron hydrochloride with dexamethasone sodium phosphate for 14 days. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1174-6.
- Chiou TJ, Tzeng WF, Wang WS, Yen CC, Fan FS, Liu JH, et al. Comparison of the efficacy and safety of oral granisetron plus dexamethasone with intravenous ondansetron plus dexamethasone to control nausea and vomiting induced by moderate/severe emetogenic chemotherapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000; 63: 729-36.
- Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Kwok CC, Yue A, Foo YC, et al. Comparative efficacy of three 5-HT₃ antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 185-91.
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, et al. On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 203-8.
- Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, Decramer ML, O'Brien M, Schellens JH, et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 835-42.
- Constenla M. 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1683-91.

- Del Rosario RB, Mangner TJ, Gildersleeve DL, Shreve PD, Weiland DM, Lowe JA, 3rd, et al. Synthesis of a nonpeptide carbon-11 labeled substance P antagonist for PET studies. *Nucl Med Biol* 1993; 20: 545-7.
- DeVane CL. Substance P: a new era, a new role. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1061-9.
- Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000; 60: 533-46.
- Duffy RA, Varty GB, Morgan CA, Lachowicz JE. Correlation of neurokinin (NK) 1 receptor occupancy in gerbil striatum with behavioral effects of NK1 antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 536-42.
- Duggan DE, Yeh KC, Matalia N, Ditzler CA, McMahon FG. Bioavailability of oral dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 205-9.
- Durand JP, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol* 2007; 18: 808-9.
- Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, Nichols CR, Cullen MT, Jr., Bubalo J. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1293-300.
- Einhorn LH, Rapoport B, Koeller J, Grunberg SM, Feyer P, Rittenberg C, et al. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. *Support Care Cancer* 2005; 13: 112-6.
- Fabi A, Barduagni M, Lauro S, Portalone L, Mauri M, Marinis F, et al. Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. *Support Care Cancer* 2003; 11: 156-61.
- Fasching PA, Kollmannsberger B, Strissel PL, Niesler B, Engel J, Kreis H, et al. Polymorphisms in the novel serotonin receptor subunit gene HTR3C show different risks for acute chemotherapy-induced vomiting after anthracycline chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1079-86.
- Fausser AA, Duclos B, Chemaissani A, Del Favero A, Cognetti F, Diaz-Rubio E, et al. Therapeutic equivalence of single oral doses of dolasetron mesilate and multiple doses of ondansetron for the prevention of emesis after moderately emetogenic chemotherapy. European Dolasetron Comparative Study Group. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1523-9.
- Feyer P. The importance of simple, easy-to-follow antiemetic guidelines. *Acta Oncol* 2004; 43 Suppl 15: 5-8.
- Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, Gunther W, Behrens M. Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction--a prospective survey using the PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer* 2008; 16: 567-75.
- Forni C, Ferrari S, Loro L, Mazzei T, Beghelli C, Biolchini A, et al. Granisetron, tropisetron, and ondansetron in the prevention of acute emesis induced by a combination of cisplatin-Adriamycin and by high-dose ifosfamide delivered in multiple-day continuous infusions. *Support Care Cancer* 2000; 8: 131-3.
- Fox SM, Einhorn LH, Cox E, Powell N, Abdy A. Ondansetron versus ondansetron, dexamethasone, and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2391-5.
- Frakes LA, Brehm TL, Kosty MP, Miller WE, McMillan RL, Mason J, et al. An all oral antiemetic regimen for patients undergoing high-dose chemotherapy with

- peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 473-8.
- Fukuda H, Koga T. Non-respiratory neurons in the Botzinger complex exhibiting appropriate firing patterns to generate the emetic act in dogs. *Neurosci Res* 1992; 14: 180-94.
- Gale JD. Serotonergic mediation of vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 Suppl 1: S22-8.
- Gebbia V, Cannata G, Testa A, Curto G, Valenza R, Cipolla C, et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a prospective randomized trial. *Cancer* 1994; 74: 1945-52.
- Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1289-94.
- Goodin S, Cunningham R. 5-HT(3)-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile. *Oncologist* 2002; 7: 424-36.
- Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs* 1983; 25 Suppl 1: 63-73.
- Gralla RJ. Antiemetic drugs for chemotherapeutic support. Current treatment and rationale for development of newer agents. *Cancer* 1992a; 70: 1003-6.
- Gralla RJ. Serotonin antagonist antiemetics: progress and concerns. *Ann Oncol* 1992b; 3: 677-8.
- Gralla RJ. Current issues in the management of nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1993; 4 Suppl 3: 3-7.
- Gralla RJ. Antiemetic therapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 577-83.
- Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW, Jr., et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905-9.
- Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W, Strupp J, Noy J, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1568-73.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-94.
- Gralla RJ, Roila F, Tonato M. The 2004 Perugia Antiemetic Consensus Guideline process: methods, procedures, and participants. *Support Care Cancer* 2005; 13: 77-9.
- Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7: 189-95.
- Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 233-40.
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100: 2261-8.

- Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer* 2005; 13: 80-4.
- Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, Aziz Z, Lane S, Russo MW, et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009.
- Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer* 2008; 16: 791-801.
- Herpfer I, Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential. *CNS Drugs* 2005; 19: 275-93.
- Herr I, Ucur E, Herzer K, Okouoyo S, Ridder R, Krammer PH, et al. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 3112-20.
- Herrington JD, Kwan P, Young RR, Lagow E, Lagrone L, Riggs MW. Randomized, multicenter comparison of oral granisetron and oral ondansetron for emetogenic chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1318-23.
- Herrstedt J. Risk-benefit of antiemetics in prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 231-48.
- Herrstedt J, Grunberg S, Rolski J, Bandekar R, Thorn S, Guckert M, et al. Phase III Results of a Novel Neurokinin-1 (NK-1) Receptor Antagonist, Casopitant: Single Oral Dosing Regimen for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *J Clin Oncol* 26 (abstract 9549) 2009.
- Herrstedt J, Koeller JM, Roila F, Hesketh PJ, Warr D, Rittenberg C, et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 97-103.
- Hesketh P, Navari R, Grote T, Gralla R, Hainsworth J, Kris M, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2242-9.
- Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999; 4: 191-6.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482-94.
- Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, Ueno W, DePrete S, Bachinsky ME, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 338-43.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. 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* 2003; 21: 4112-9.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-9.

- Hewitt M, Cornish J, Pamphilon D, Oakhill A. Effective emetic control during conditioning of children for bone marrow transplantation using ondansetron, a 5-HT₃ antagonist. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 431-3.
- Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 321-4.
- Hokfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001; 249: 27-40.
- Huc P, Block S, Carlier D, Darloy F, Bonnetterre ME, Bleuse JP, et al. [Granisetron (per os) compared with ondansetron (per os) in the prevention of nausea and vomiting induced by mildly emetogenic chemotherapies. Groupe de Recherches en Cancerologie du Nord]. *Bull Cancer* 1998; 85: 562-8.
- Hursti TJ, Fredrikson M, Steineck G, Borjeson S, Furst CJ, Peterson C. Endogenous cortisol exerts antiemetic effect similar to that of exogenous corticosteroids. *Br J Cancer* 1993; 68: 112-4.
- Huskey SE, Dean BJ, Bakhtiar R, Sanchez RI, Tattersall FD, Rycroft W, et al. Brain penetration of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in ferrets. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 785-91.
- Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J, et al. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2008; 14: 113-21.
- Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004; 15: 526-36.
- Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3409-22.
- Janes RJ, Muhonen T, Karjalainen UP, Wiklund T. Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) excretion during multiple-day high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 196-8.
- Jantunen IT, Kataja VV, Johansson RT. Ondansetron and tropisetron with dexamethasone in the prophylaxis of acute vomiting induced by non-cisplatin-containing chemotherapy. *Acta Oncol* 1992; 31: 573-5.
- Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, Flander MK, Teerenhovi L. 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy--a randomised study. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1669-72.
- Jordan K. Neurokinin-1-receptor antagonists: a new approach in antiemetic therapy. *Onkologie* 2006; 29: 39-43.
- Jordan K, Behlendorf T, Feyer P. Neue Substanzen in der antiemetischen Therapie. *Der Onkologe* 2009a; 15: 121-128.
- Jordan K, Bokemeyer C, Langenbrake C, Link H. Antiemetische Prophylaxe und Therapie gemäß den MASCC und ASCO Guidelines: In: *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008 der Deutschen Krebsgesellschaft*. p. 348-354, 2008.
- Jordan K, Casper J, Aapro M, Schmoll HJ. Richtlinien zur antiemetischen Therapie. In *Kompendium der internistischen Onkologie*, 4. Auflage, Springer 2005a: 2132-2160.

- Jordan K, Grothey A, Kegel T, Fibich C, Schobert C. Antiemetic efficacy of an oral suspension of granisetron plus dexamethasone and influence of quality of life on risk for nausea and vomiting. *Onkologie* 2005b; 28: 88-92.
- Jordan K, Grothey A, Pelz T, Lautenschläger C, Franke U, Schöber C, et al. Impact of quality of life parameters and coping strategies on postchemotherapy nausea and vomiting (PCNV). *Eur J Cancer Care* 2009b: E pub ahead.
- Jordan K, Hinke A, Grothey A, Schmoll HJ. Granisetron versus tropisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced emesis: a pooled analysis. *Support Care Cancer* 2005c; 13: 26-31.
- Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007a; 15: 1023-33.
- Jordan K, Kinitz I, Voigt W, Behlendorf T, Sippel C, Wolf HH, et al. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant (APR) in high dose chemotherapy (HDC). *Support Care Cancer*, 15: #19 2007b.
- Jordan K, Kinitz I, Voigt W, Behlendorf T, Wolf HH, Schmoll HJ. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer* 2009c; 45: 1184-1187.
- Jordan K, Mueller F, Hinke A, Behlendorf T, Feyer P, Roila F, et al. Metoclopramide vs. setrons in delayed emesis in moderate emetogenic chemotherapy, a meta-analysis. *J Clin Oncol* 27 (abstract e20538) 2009d.
- Jordan K, Schmoll HJ. Wissen, was richtig ist: Antiemetische Therapie. *Best practice Onkologie* 2006; 1: 7-15.
- Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007c; 61: 162-75.
- Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007d; 12: 1143-50.
- Jordan K, Voigt W, Schmoll HJ. [Chemotherapy induced-vomiting--a practical guide for prevention and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006a; 131: 1869-72.
- Jordan K, Voigt W, Schmoll HJ. [Chemotherapy induced nausea and vomiting--a practical treatment approach]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006b; 131: 1869-72.
- Kaasa S, Kvaloy S, Dicato MA, Ries F, Huys JV, Royer E, et al. A comparison of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind study. *International Emesis Study Group. Eur J Cancer* 1990; 26: 311-4.
- Kahn KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Systematische Übersichten und Metaanalysen. Springer Verlag. 2004: Kapitel 2, 54-58.
- Kaiser R, Sezer O, Papias A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-11.
- Kamanabrou D. Intravenous Granisetron - Establishing the Optimal Dose. *Eur J Cancer* 1992; 28A: S6-S11.
- Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, Grunberg SM, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 2002; 10: 519-22.
- Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Fiore JJ, Kelsen DP, et al. Consecutive dose-finding trials adding lorazepam to the combination of metoclopramide

- plus dexamethasone: improved subjective effectiveness over the combination of diphenhydramine plus metoclopramide plus dexamethasone. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1257-62.
- Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 85-96.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-47.
- Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, Hesketh PJ. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 817-8.
- Krzakowski M, Graham E, Goedhals L, Joly F, Pawlicki M, Rapoport B, et al. A multicenter, double-blind comparison of i.v. and oral administration of ondansetron plus dexamethasone for acute cisplatin-induced emesis. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 593-8.
- Lasseter KC, Gambale J, Jin B, Bergman A, Constanzer M, Dru J, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834-40.
- Levitt M, Warr D, Yelle L, Rayner HL, Lofters WS, Perrault DJ, et al. Ondansetron compared with dexamethasone and metoclopramide as antiemetics in the chemotherapy of breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *N Engl J Med* 1993; 328: 1081-4.
- Lofters WS, Pater JL, Zee B, Dempsey E, Walde D, Moquin JP, et al. Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2966-73.
- Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S, et al. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 407-12.
- Mabro M, Granisetron PK. [Comparative trial of oral granisetron and intravenous ondansetron in patients receiving chemotherapy for breast cancer. Study Group of Granisetron]. *Bull Cancer* 1999; 86: 295-301.
- Mantovani G, Maccio A, Bianchi A, Curreli L, Ghiani M, Proto E, et al. Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial. *Cancer* 1996; 77: 941-8.
- Marschner NW, Adler M, Nagel GA, Christmann D, Fenzl E, Upadhyaya B. Double-blind randomised trial of the antiemetic efficacy and safety of ondansetron and metoclopramide in advanced breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1137-40.
- Marsden C. The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Chichester. John Wiley & Sons Ltd, W.F., Feighner, J.P., Boyer, W.F. 1991: 11-23.
- Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, Strocchi E, Pannuti F. An open randomised cross-over study on granisetron versus ondansetron in the prevention of acute emesis induced by moderate dose cisplatin-containing regimens. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 82-5.

- Martoni A, Piana E, Strocchi E, Angelelli B, Guaraldi M, Zamagni C, et al. Comparative crossover trial of two intravenous doses of granisetron (1 mg vs 3 mg) + dexamethasone in the prevention of acute cis-platinum-induced emesis. *Anticancer Res* 1998; 18: 2799-803.
- Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, Vergnenegre A, Carles P, Loria-Kanza Y, et al. Is Navoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French Navoban Study Group. *Anticancer Drugs* 1995; 6 Suppl 1: 15-21.
- Massida B, Laconi S, Foddi M, Ionta M. Prevention of non-cisplatin induced emesis: role of antagonists of 5-HT₃ receptors. *Ann Oncol* 1994; 5: 204.
- Massidda B, Ionta MT. Prevention of delayed emesis by a single intravenous bolus dose of 5-HT₃-receptor-antagonist in moderately emetogenic chemotherapy. *J Chemother* 1996; 8: 237-42.
- McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 17-24.
- Miller AD, Jakus J, Nonaka S. Plasticity of emesis to a 5-HT₃ agonist: effect of order of visceral nerve cuts. *Neuroreport* 1994a; 5: 986-8.
- Miller AD, Nonaka S, Jakus J. Brain areas essential or non-essential for emesis. *Brain Res* 1994b; 647: 255-64.
- Monde M, Grazie M, De Vita F, Catalonao G. Tropisetron versus granisetron nell emesi acuta e ri tardata indotta da cisplatino. *Tumori* 1994; 80: #428.
- Morrow GR, Roscoe JA, Hynes HE, Flynn PJ, Pierce HI, Burish T. Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice. *Support Care Cancer* 1998; 6: 46-50.
- Moullignier A. [Central serotonin receptors. Principal fundamental and functional aspects. Therapeutic applications]. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150: 3-15.
- Nakamura H, Taira O, Kodaira S. A multicenter randomisation parallel comparison of granisetron injection with ondansetron injection in the acute emesis induced by emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 19: #2324.
- Navari R, Gandara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Ritter H, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995a; 13: 1242-8.
- Navari R, Gandara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Ritter H, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *J Clin Oncol* 1995b; 13: 1242-8.
- Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents. *J Support Oncol* 2003; 1: 89-103.
- Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Sr., Passik SD, Vinson J, McClean J, et al. 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* 2007; 15: 1285-91.
- Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer R, Fitts D. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2204-10.
- Navari RM, Province WS, Perrine GM, Kilgore JR. Comparison of intermittent ondansetron versus continuous infusion metoclopramide used with standard

- combination antiemetics in control of acute nausea induced by cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1993; 72: 583-6.
- Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 190-5.
- Noble A, Bremer K, Goedhals L, Cupissol D, Dilly SG. A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: assessment of efficacy, safety and patient preference. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1083-8.
- Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 609-16.
- Oge A, Alkis N, Oge O, Kartum A. Comparison of granisetron, ondansetron and tropisetron for control of vomiting and nausea induced by cisplatin. *J Chemother* 2000; 12: 105-8.
- Osova D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. 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* 1997; 15: 116-23.
- Park JO, Rha SY, Yoo NC, Kim JH, Roh JK, Min JS, et al. A comparative study of intravenous granisetron versus intravenous and oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 569-72.
- Passik SD, Navari RM, Jung SH, Nagy C, Vinson J, Kirsh KL, et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group study. *Cancer Invest* 2004; 22: 383-8.
- Pectasides D, Mylonakis A, Varthalitis J, Kostopoulou M, Constantinou A, Papazachariou K, et al. Comparison of two different doses of ondansetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *Oncology* 1997; 54: 1-6.
- Pendergrass K, Hargreaves R, Petty KJ, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Aprepitant: an oral NK1 antagonist for the prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 853-63.
- Perez E, Navari R, Kaplan H, Gralla R, Grunberg S, Palmer R, et al. Efficacy and safety of different doses of granisetron for the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *Support Care Cancer* 1997; 5: 31-37.
- Perez EA. Review of the preclinical pharmacology and comparative efficacy of 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists for chemotherapy-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1036-43.
- Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. 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* 1998; 16: 754-60.
- Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H]5-hydroxytryptamine, [3H]lysergic acid diethylamide and [3H]spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 687-99.
- Peroutka SJ, Snyder SH. Two distinct serotonin receptors: regional variations in receptor binding in mammalian brain. *Brain Res* 1981; 208: 339-47.

- Pinkerton C, Jacobson S, Leclerc J, Cohn R, Cedar E. IV granisetron in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind dose ranging study. *Eur J Cancer* 1993; 29A: S200.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. 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* 2003; 97: 3090-8.
- Rapoport B, Jordan K, Boice J, Taylor A, Brown C, Hardwick J, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. 2009; in press, *Support Care Cancer*.
- Roila F, Donati D, Tamberi S, Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002; 10: 88-95.
- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-8.
- Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991; 9: 675-8.
- Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, Tonato M, Gralla RJ, Einhorn LH, et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 104-8.
- Romerio SC, Linder L, Haefeli WE. Neurokinin-1 receptor antagonist R116301 inhibits substance P-induced venodilation[ast]. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 522.
- Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Rivière A, Vorobiof D, et al. Ondansetron Compared with Granisetron in the Prophylaxis of Cisplatin-Induced Acute Emesis: A Multicentre Double-Blind, Randomised, Parallel-Group Study. *Oncology* 1994a; 51: 113–118.
- Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Riviere A, Vorobiof D, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology* 1994b; 51: 113-8.
- Ryan JL, Heckler C, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, Hickok JT, et al. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: # 9511.
- Schmoll HJ, Apro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000-6.
- Seynaeve C, Schuller J, Buser K, Porteder H, Van Belle S, Sevelde P, et al. Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group. *Br J Cancer* 1992; 66: 192-7.

- Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 215-23.
- Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT, Jr. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 595-601.
- Spector JI, Lester EP, Chevlen EM, Sciortino D, Harvey JH, Whaley W, et al. A Comparison of Oral Ondansetron and Intravenous Granisetron for the Prevention of Nausea and Emesis Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *Oncologist* 1998; 3: 432-438.
- Stewart A, McQuade B, Cronje JD, Goedhals L, Gudgeon A, Corette L, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in out-patients: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group study. Emesis Study Group for Ondansetron and Granisetron in Breast Cancer Patients. *Oncology* 1995; 52: 202-10.
- Tonato M, Clark-Snow RA, Osoba D, Del Favero A, Ballatori E, Borjeson S. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 109-11.
- Trigg ME, Inverso DM. Nausea and vomiting with high-dose chemotherapy and stem cell rescue therapy: a review of antiemetic regimens. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 501-6.
- Tsavaris N, Kosmas CH, Vadiaka M, Kontos A, Katsorida M, Dimitrakopoulos A, et al. Efficacy of ondansetron treatment for acute emesis with different dosing schedules 8 vs 32 mg. A randomized study. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 29-34.
- US VE, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol* 1931; 72: 74-87.
- Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, Garin AM, Decramer ML, Riviere A, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 2002; 94: 3032-41.
- Wahlestedt C. Reward for persistence in substance P research. *Science* 1998; 281: 1624-5.
- Walstab J, Hammer C, Bonisch H, Rappold G, Niesler B. Naturally occurring variants in the HTR3B gene significantly alter properties of human heteromeric 5-hydroxytryptamine-3A/B receptors. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 793-802.
- Wang SC, Borison HL. The vomiting center; a critical experimental analysis. *Arch Neurol Psychiatry* 1950; 63: 928-41.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. 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* 2005; 23: 2822-30.
- Watters J, Riley M, Pedley I, Whitehead A, Overend M, Goss I, et al. The development of a protocol for the use of 5-HT₃ antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 422-6.
- Weissbach L. Ondansetron. *Lancet* 1991; 338: 753-4.
- Wilder-Smith OH, Borgeat A, Chappuis P, Fathi M, Forni M. Urinary serotonin metabolite excretion during cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1993; 72: 2239-41.

- Yalcin S, Tekuzman G, Baltali E, Ozisik Y, Barista I. Serotonin receptor antagonists in prophylaxis of acute and delayed emesis induced by moderately emetogenic, single-day chemotherapy: a randomized study. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 94-6.
- Yavas O, Yazici M, Eren O, Boruban C, Artac M, Genc M. The acute effect of tropisetron on ECG parameters in cancer patients. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1011-5.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
- Zhang P, Sun Y, Zhang H. [A randomized trial of tropisetron in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1996; 18: 154-6.

Liste der Originalarbeiten zur Habilitationsschrift

Rapoport B., **Jordan K.**, Boice J., Taylor A., Brown C., Hardwick J., Schmoll H.-J.
Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study.
Support Care Cancer, 2009; in press.

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

Jordan K. Grothey A., Pelz T., Lautenschläger C., Franke U., Schöber C., Schmoll H.-J.
Impact of quality of life parameters and coping strategies on postchemotherapy nausea and vomiting (PCNV)
European Journal of Cancer Care, 2009, E pub ahead

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

Jordan K., Grothey A., Kegel T., Fibich C., Schöber C., Schmoll H.-J.
Antiemetic efficacy of an oral suspension of granisetron plus dexamethasone and influence of quality of life on risk for nausea and vomiting
Onkologie 2005, 28: 88-92

Jordan K., Hinke A., Grothey A., Schmoll H.-J.
Granisetron versus tropisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced emesis: a pooled analysis
Support Care Cancer 2005, 13: 26-31

Schmoll H.-J., Aapro M. S., Poli-Bigelli S., Kim H. K., Park K., **Jordan K.**, von Pawel J., Giezek H., Ahmed T., Chan C. Y.
Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment
Ann Oncol 2006, 17: 1000-1005

Thesen

1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) zählen zu den unangenehmsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie und beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten erheblich.
2. Trotz Anwendung evidenzbasierter antiemetischer Therapiestrategien tritt Erbrechen bei ca. 20 bis 30% der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie auf; die Inzidenz von Übelkeit ist mit ca. 40 bis 50% sogar ungleich höher.
3. Chemotherapie-induziertes Erbrechen wird unter zeitlichen Gesichtspunkten des Auftretens in eine akute Phase (Stunde 0 bis 24 nach Beginn der Chemotherapie) und verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis 120 nach Beginn der Chemotherapie) eingeteilt.
4. Die viszerale Afferenzen des Nervus vagus, die Chemorezeptor-Triggerzone und der „Central Pattern Generator“ stellen wesentliche anatomische Leitstrukturen in der Pathophysiologie des chemotherapie-induzierten Erbrechens dar.
5. Es gibt pathophysiologische Hinweise darauf, dass die akute Phase des Erbrechens im Wesentlichen durch Serotonin vermittelt wird, wohingegen Substanz P primär die verzögerte Phase des Erbrechens auslöst. Die detaillierten Pathomechanismen sind in ihrer Komplexität noch nicht ausreichend verstanden.
6. Die Chemotherapie bewirkt durch hämatogene und/oder lokale Irritationen der intestinalen Mukosa die exozytotische Freisetzung von vorwiegend Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms. Serotonin bindet an benachbarte 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren des N. vagus, dessen viszerale Afferenzen zum Nucleus tractus solitarii und geringgradig zur Chemorezeptor-Trigger-Zone führen. Das komplexe medulläre Netzwerk

7. Die Chemotherapie bewirkt zudem eine Freisetzung von Substanz P im Hirnstamm und in geringerem Ausmaß auch enteral. Die Bindung der Substanz P an die Neurokinin-1-Rezeptoren induziert analog des Serotonins eine Stimulation des „Central Pattern Generators“ mit daraus resultierendem Erbrechen.
8. Das Risiko, im Rahmen einer Chemotherapie zu erbrechen, wird primär durch die emetogene Potenz des Zytostikums definiert, wobei jedoch auch individuelle Risikofaktoren, wie z.B. weibliches Geschlecht, junges Alter, ängstliche Persönlichkeit und geringer Alkoholgenuss mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind.
9. Die Klassifikation der emetogenen Potenz der Chemotherapeutika erfolgt empirisch in hoch emetogen (Emesis-Risiko > 90%), moderat emetogen (Emesis-Risiko 30-90%), gering emetogen (Emesis-Risiko 10-30%) und minimal emetogen (Emesis-Risiko < 10%).
10. Internationale Leitlinien der American Society of Clinical Oncology, Multinational Association of Supportive Care in Cancer und die nationalen Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft definieren evidenzbasierte Therapiestrategien zur Behandlung des chemotherapie-induzierten Erbrechens.
11. Zu den wichtigsten antiemetischen Medikamenten zählen die Substanzklassen der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und die Steroide.
12. Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten verhindern durch Blockade der Serotoninrezeptoren die Serotoninbindung und beeinflussen damit hauptsächlich die akute Phase des zytostatika-induzierten Erbrechens.

13. Die interindividuellen Vergleiche der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Granisetron, Ondansetron und Dolasetron in einer Metaanalyse erbrachten keinen signifikanten Unterschied der antiemetischen Potenz in der akuten Phase des Erbrechens. Eine Ausnahme bildet die überlegene Wirksamkeit von Granisetron gegenüber Tropisetron, wobei letzteres sich nicht signifikant vom Ondansetron unterscheidet.
14. Die Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten verhindern die Bindung der Substanz P an die Neurokinin-1-Rezeptoren und beeinflussen damit hauptsächlich die verzögerte Phase des Erbrechens.
15. Die Steroide bilden einen wesentlichen Bestandteil der antiemetischen Therapie, wobei deren genauer pathophysiologischer Wirkmechanismus beim chemotherapie-induzierten Erbrechen nicht bekannt ist.
16. Bei der hoch emetogenen Eintages-Chemotherapie besteht die Standardprophylaxe aus der Kombination eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und einem Steroid.
17. Bei der moderat emetogenen anthrazyklin/cyclophosphamid basierten Eintages-Chemotherapie besteht die Standardprophylaxe aus der Kombination eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und einem Steroid. Bei den sonstigen moderat emetogenen Eintages-Chemotherapien besteht die Standardprophylaxe derzeit noch aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und einem Steroid.
18. Auf der Grundlage aktueller Studiendaten ist die Implementierung des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten für die antiemetische Behandlung bei allen moderat emetogenen Chemotherapien zu erwarten.

19. Bei der gering emetogenen Eintages-Chemotherapie besteht die Standardprophylaxe aus einem Steroid. Bei der minimal emetogenen Eintages-Chemotherapie ist keine antiemetische Prophylaxe erforderlich.
20. Bei der Mehrtages- und Hochdosischemotherapie wird zur antiemetischen Prophylaxe derzeit noch die Standardkombination aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und einem Steroid empfohlen. Auf der Grundlage aktueller Studienergebnisse ist die zusätzliche Gabe des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant ausdrücklich zu erwägen.
21. Bei unzureichender Wirksamkeit von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und Steroiden kommen ergänzend weitere antiemetisch wirkende Substanzen wie z.B. Metoclopramid, Benzodiazepine, Neuroleptika und Cannabinoide zum Einsatz.
22. Ziel weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen ist die Vereinfachung medikamentöser Prophylaxeschemata zur Antiemese unter Berücksichtigung ihrer Praktikabilität und Wirtschaftlichkeit, um bei Wahrung höherer Leitlinienadhärenz eine damit verbundene optimalere Versorgung des onkologischen Patienten zu gewährleisten.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Dr. med. Karin Jordan
Geburtstag/ Geburtsort: 13.02.1974; Hildesheim
Adresse: Talstrasse 11, 06120 Halle
E-mail: Karin.Jordan@medizin.uni-halle.de

Ausbildung und Qualifikationen:

1980 - 1993 Grundschule und Gymnasium; Hannover (Sarstedt)
 1993 Abitur

1993 – 2000 Studium der Humanmedizin;
 „Martin-Luther-Universität“ Halle-Wittenberg;
 Fellowship u.a. in Newcastle und San Diego

 1996/ 1999/ 2000 Erstes/ Zweites/ Drittes Staatsexamen

 1999 - 2000 Praktisches Jahr in Newcastle und Halle

2001 Promotion zum Dr. med.; Klinik für Onkologie und
 Hämatologie der „Martin-Luther-Universität“ Halle-
 Wittenberg, Prof. Dr. H.-J. Schmoll

2002 Vollapprobation als Ärztin

2004 Step 2 des amerikanischen Staatsexamens (USMLE)

2007 Fachärztin für Innere Medizin

Berufliche Tätigkeit

seit 12/2000 Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin;
 Klinik für Hämatologie und Onkologie der
 „Martin-Luther-Universität“ Halle; Prof. Dr. H.-J. Schmoll

12/2000 – 3/2003 Hämato-onkologische Ambulanz; schwerpunktmäßige
 Betreuung von klinischen Studien

12/2001 – 3/2003 Betreuung der HIV-Ambulanz

Klinische Tätigkeiten im Rahmen der Facharztausbildung:

4/2003 – 9/2003 Klinik für Kardiologie; „St. Elisabeth“ Krankenhaus Halle;
akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Halle;
Prof. Dr. R. Willenbrock

10/2003 – 4/2004 Internistische Intensivstation; Universität Halle;
Prof. Dr. W. Fleig/ Prof. Dr. K. Werdan

9/2005 – 3/2006 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie
und Allgemeine Innere Medizin,
„St. Bernward“ Krankenhaus Hildesheim, akademisches
Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen;
Prof. Dr. J. Hochberger

Wissenschaftliche Tätigkeiten

2001 Promotion zum Dr. med. zum Thema: „Analyse der
Granisetron- und Dexamethasongabe als
Suspensionslösung in der supportiven Tumorthherapie
unter Berücksichtigung der Lebensqualität als
Einflussfaktor auf Übelkeit und Erbrechen“

seit 2005 Mitarbeit in der ASORS (Arbeitsgemeinschaft Supportive
Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und
Sozialmedizin) der Deutschen Krebsgesellschaft

2009 Kandidatur ASORS Vorstandsmitglied

- seit 2006 Sprecher der Arbeitsgruppe (AG) "Supportive Therapie" in der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft
- seit 2007 Editorial Assistant "Onkologie"
- seit 2008 Internationales Mitglied des ESMO (European Society of Medical Oncology) Consensus Panels zur Behandlung des Hodenkarzinoms
- seit 2008 Leitlinienmitglied der Zervix -und Uterus –Karzinom S2 Leitlinien als ASORS Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft
- seit 2008 Leitlinienmitglied der ASORS Chemotherapie- Paravasate S1/2 Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft
- seit 2008 Mitglied onkologische Zertifizierungskommission für onkologische Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft
- 2009 MASCC/ESMO-Boardmember (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) der "Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy"
- 2009 Stellvertretende Geschäftsführung der Ethikkommission der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg
- 2009 Konzeption und Mitorganisation des ersten nationalen Supportivkongresses der ASORS in München

seit 2004

Gutachtertätigkeit:

Annals of Oncology, European Journal of Cancer, Onkologie, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Expert Opinion Leukemia and Lymphoma, Oncology, Journal of Postgraduate Medicine, American Journal of Cancer, Journal of Supportive Care in Cancer, The Oncologist, Expert Opinion Pharmacotherapy, Best Practice Oncology, Expert Review on Anticancer Therapy

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Fachgesellschaften

National:

AIO	Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie seit 2006
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft seit 2005
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin seit 2005
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie seit 2003
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft seit 2005

International

ASCO	American Society of Clinical Oncology seit 2002
ESMO	European Society of Medical Oncology seit 2003
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer seit 2001

Erklärungen

Hiermit erkläre ich an Eides statt und wahrheitsgemäß, dass ich noch keinen früheren Habilitationsversuch unternommen habe und an keiner anderen Fakultät oder Universität durch meine Person ein Habilitationsverfahren anhängig ist.

Hiermit erkläre ich an Eides statt und wahrheitsgemäß, dass ich die Habilitationsschrift selbstständig verfasst habe und nur die in der Arbeit gekennzeichneten Arbeitsmittel und Quellen verwendet habe.

Halle, den 15.06.2009

Dr. med. Karin Jordan

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Hans-Joachim Schmoll für dessen stete Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung und Tätigkeit. Er hat den größten Anteil an der Umsetzung meiner Habilitationsschrift sowie an der Erstellung der Manuskripte. Zugleich verdanke ich ihm die Möglichkeit, meine wissenschaftlichen Ergebnisse in Form von Vorträgen und Postern auf einer Vielzahl von Kongressen vortragen zu können. Er hat mich in meiner medizinischen und wissenschaftlichen Entwicklung immer unterstützt und wesentlich geprägt.

Herrn Professor Axel Grothey danke ich für die langjährige freundschaftliche Begleitung und wiederholte Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit. Seine Förderung und Motivation zu einem sehr frühen Zeitpunkt meiner Ausbildung haben mir die weitere kontinuierliche und zielgerichtete Fortsetzung meiner Arbeit wesentlich erleichtert.

Ein besonderer und herzlicher Dank gebührt Frau Professor Petra Feyer, deren stete Gesprächsbereitschaft, zuverlässige und fördernde Unterstützung, konstruktive Kritik und lebendiger Austausch bei gemeinsamen Projekten mir Sicherheit und Motivation zugleich gaben. Ihrer langjährigen Expertise im Bereich der onkologischen Supportivtherapie verdanke ich die Möglichkeit, wissenschaftliche Inhalte in nationale und internationale meinungsbildende Kommissionen und Ausschüsse einbringen zu dürfen.

Frau Dr. Berit Jordan danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung bei der Verfassung der Habilitationsschrift und für ihre sonstige grenzenlose Geduld.