

**STELLENWERT EINER KOMBINIERTEN THERAPIE VON
5-HT₃-ANTAGONISTEN UND ALIZAPRID IN DER BEHANDLUNG
VON VERZÖGERTEM CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTEM
ERBRECHEN**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ivonne Elisabeth Haar
aus Herrenberg

Gießen 2002

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Leiter: Prof. Dr. med. H. R. Tinneberg
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD Dr. Münstedt

Gutachter: Prof. Dr. Breithaupt

Tag der Disputation: 04. Juli 2003

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	Seite 5
1.1	Erbrechen	7
1.1.1	Pathophysiologie des Brechreflexes	7
1.1.2	Zytostatika-induzierte Emesis	8
1.1.3	Serotonin und Emesis	10
1.1.4	Verzögerte Emesis	12
1.2	Antiemetische Therapieformen	16
1.2.1	Dopaminantagonisten – insbesondere Alizaprid	16
1.2.2	5-HT ₃ -Antagonisten – insbesondere Ondansetron	17
1.2.3	Corticosteroide – insbesondere Dexamethason	18
1.2.4	Neurokinin1-Rezeptorantagonisten	20
2	Fragestellung	21
3	Patienten	23
3.1	Patientenkollektiv	23
3.2	Einschlusskriterien	23
3.3	Ausschlusskriterien	24
3.4	Chemotherapieprotokoll	24
3.5	Einteilung in Patientengruppen	25
4	Methode	27
4.1	Fragebögen – Teil 1	27
4.1.1	Evaluierung der subjektiven Parameter	27
4.1.2	Evaluierung der objektiven Parameter	28
4.2	Urinuntersuchungen – Teil 2	28
4.3	Statistik	29

5	Ergebnisse	31
5.1	Fragebögen – Teil 1	31
5.1.1	Beschwerden am Tag vor der Chemotherapie (Tag 0)	31
5.1.1.1	Subjektive Parameter am Tag 0	31
5.1.1.2	Objektive Parameter am Tag 0	33
5.1.2	Beschwerden am Tag der Chemotherapie (Tag 1)	34
5.1.2.1	Subjektive Parameter am Tag 1	34
5.1.2.2	Objektive Parameter am Tag 1	34
5.1.3	Beschwerden an den Tagen 2 – 6	36
5.1.3.1	Subjektive Parameter an den Tagen 2 – 6	36
5.1.3.2	Objektive Parameter an den Tagen 2 – 6	40
5.2	Urinuntersuchungen – Teil 2	44
5.2.1	5-Hydroxyindolessigsäure	44
5.2.2	Dopamin	46
5.2.3	Noradrenalin und Adrenalin	47
5.2.4	Cortisol	51
5.2.5	Korrelationen	51
6	Diskussion	54
7	Zusammenfassung	65
8	Literaturverzeichnis	67
9	Anhang	78
	*ROTTERDAM-SYMPTOM-CHECKLIST zur Erfassung der subjektiven Beschwerden	78
	*Lebenslauf	79
	*Danksagungen	81

1 EINLEITUNG

Parallel mit dem Einsatz hochpotenter Chemotherapeutika in der Onkologie hat die Bedeutung der damit meist verbundenen unerwünschten Wirkungen zugenommen. Erbrechen und Übelkeit wurden in den frühen Jahren bei cisplatinhaltiger Chemotherapie von den meisten Patienten als unangenehmste Nebenwirkung empfunden (COATES 1983). Dies hatte aber nicht nur einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten unter Chemotherapie, sondern auch auf deren Compliance. Oftmals wurden deshalb kurative Therapieansätze mit höheren Dosierungen nicht bis zum Ende durchgeführt.

In der Folge wurde versucht, wirksame Antiemetika zu entwickeln. Nach einer Periode intensiver Forschung wurden die antiemetischen Qualitäten von Serotonin₃-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-Antagonisten) entdeckt (COSTALL 1986, MINER 1986), welche heute Standard für die Prophylaxe und Therapie akuten Erbrechens bei hochemetogener Chemotherapie sind.

Allerdings wurde schon vor dieser Entwicklung ein anderes Problem deutlich. So konnte auch Anfang der achtziger Jahre eine recht gute Kontrolle des Erbrechens in den ersten Stunden nach der Chemotherapie mit hochdosiertem Metoclopramid erreicht werden. Dennoch war die Mehrzahl der Patienten weiterhin von Erbrechen gequält mit dem Unterschied, dass es später einsetzte und nicht gar so intensiv war (GRALLA 1981, HOMESLEY 1982). Dieses Erbrechen wurde dann als verzögertes Erbrechen bezeichnet, wenn es 24 Stunden nach Chemotherapie einsetzte und ggf. mehrere Tage anhielt.

Diesem Problem widmeten KRIS et al. im Jahre 1985 eine erste prospektive Studie. In dieser Studie erfuhren 93% der Patienten nach hochdosierter Cisplatintherapie verzögerte Übelkeit und/oder Erbrechen. 62% der Patienten waren ohne Erbrechen

in der akuten Phase, in der alle Patienten die gleiche antiemetische Prophylaxe erhalten hatten.

Es wurde bald klar, dass Erbrechen und Übelkeit in der akuten und verzögerten Phase nach Chemotherapie auf unterschiedlichen Ursachen beruhen. Durch die überzeugende Wirksamkeit von Serotoninantagonisten in der akuten Phase konnte schon früh eine Verbindung zwischen Serotonin und Erbrechen in dieser frühen Phase hergestellt werden. Beim verzögerten Erbrechen jedoch war die Pathophysiologie noch weiterhin im unklaren. Die Hoffnung, die man nach durchschlagenden Erfolgen von 5-HT₃-Antagonisten in die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens mit eben dieser Medikation setzte, hat sich leider nicht bestätigt. Sie sind zwar einer Behandlung mit Placebo überlegen, sind aber nicht erfolgreicher als Dopamin D₂-Antagonisten (MÜNSTEDT 1995, PASSALACQUA 1994, ROILA 1996, SANCHEZ 1994).

1.1 ERBRECHEN

1.1.1 Pathophysiologie des Brechreflexes

Den Brechreflex kann man als evolutionären Schutz gegen die Einnahme von Biotoxinen verstehen, welcher durch das enterische Nervensystem getriggert wird, wenn diese Substanzen einen Schwellenwert überschreiten (LINDLEY 2000). Dabei werden nach Ingestion von Toxinen vagale Afferenzen im Gastrointestinaltrakt stimuliert, wobei die Impulse über den Nucleus tractus solitarius zum Brechzentrum weitergeleitet werden. Toxine können aber auch über den Blutweg direkt die Chemorezeptoren-Triggerzone in der Area postrema stimulieren, da es hier keine Blut-Hirn-Schranke gibt (ANDREWS 1990). In diesem Gebiet (teilweise auch im Nucleus tractus solitarius) befinden sich z.B. Serotonin-, Histamin-, Dopamin-, Acetylcholin- und alpha2 adrenerge Rezeptoren, an die sich die emetogenen Substanzen binden und bei Überschreiten eines Schwellenwertes Erbrechen auslösen (GRALLA 1989).

Abgesehen von Toxinen können Übelkeit und Erbrechen auch ausgelöst werden durch Reizung des vestibulären Apparates (z.B. bei Reisekrankheit), wenn die Impulse über den Nucleus vestibularis und das Cerebellum zum Brechzentrum weitergeleitet werden.

Schließlich können psychogene Faktoren, sowie visuelle und olfaktorische Reize durch direkte kortikale Verbindungen zum Brechzentrum zu Übelkeit und Erbrechen führen (GRAHAME-SMITH 1986).

1.1.2 Zytostatika-induzierte Emesis

Viele Zytostatika verursachen Erbrechen und Übelkeit – allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Man spricht von dem emetogenen Potential der einzelnen Chemotherapeutika (Tabelle 1).

Tab. 1: Emetogenität verschiedener Chemotherapeutika (nach HESKETH 1998)
Die hervorgehobenen Zytostatika wurden in der vorliegenden Studie untersucht.

Level	Inzidenz von Emesis	Chemotherapeutikum
5	> 90%	Cisplatin $\geq 50 \text{ mg/m}^2$
		Cyclophosphamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$
		Dacarbazin
4	60 – 90%	Carboplatin
		Cisplatin $< 50 \text{ mg/m}^2$
		Cyclophosphamid $> 750 \text{ mg/m}^2 \leq 1500 \text{ mg/m}^2$
		Doxorubicin $> 60 \text{ mg/m}^2$
3	30 – 60%	Cyclophosphamid $\leq 750 \text{ mg/m}^2$
		Cyclophosphamid oral
		Epirubicin $\leq 90 \text{ mg/m}^2$
2	10 – 30%	Doxorubicin 20 – 60 mg/m^2
		Paclitaxel (= Taxol)
		Docetaxel
1	< 10%	Etoposid
		Vinblastin
		Vincristin

Um die Effektivität verschiedener antiemetischer Prophylaxe-Schemata besser vergleichen zu können, wurden in früheren Studien hauptsächlich Patienten rekrutiert, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhielten.

Heute weiß man, dass die verschiedenen Zytostatika Erbrechen und Übelkeit auf unterschiedlichem Wege hervorrufen. Eine Gemeinsamkeit weisen sie jedoch oft im Verlauf der ersten Stunden nach Gabe des Zytostatikums auf, der sogenannten akuten Emesis. Außerdem bestehen die meisten Chemotherapien aus

Kombinationen von Zytostatika, was es erschwert, die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen auseinanderzuhalten.

Die verschiedenen Formen des Zytostatika-induzierten Erbrechens werden wie folgt unterteilt:

- akutes Erbrechen, das 1 – 6 Stunden nach Gabe der Chemotherapie beginnt und definitionsgemäß 24 Stunden nach der Chemotherapie endet.
- verzögertes Erbrechen das 24 Stunden nach Gabe von Zytostatika beginnt, z.B. beim Cisplatin.
- prolongiertes Erbrechen, das ebenfalls innerhalb von 24 Stunden nach Gabe von Zytostatika beginnt und über 2 – 3 Tage allmählich abnimmt.
- antizipatorisches Erbrechen, welches die Folge einer Konditionierung von Patienten ist, die unter einer früheren Behandlung mit Chemotherapeutika besonders schwer gelitten hatten. Dieses Erbrechen kann nicht durch Antiemetika kontrolliert werden. Bei diesen Patienten steht die Übelkeit im Vergleich zum Erbrechen deutlich im Vordergrund (MORROW 1998).

Bei der Klassifikation des Erbrechens darf jedoch nicht vergessen werden, dass es zahlreiche andere Ursachen für Erbrechen bei Krebspatienten gibt, wie z.B. gastrointestinale Obstruktion, erhöhter intrakranieller Druck durch Gehirnmetastasen, Hyperkalzämie, Nierenversagen, Leberversagen und Schmerzen.

Ob und in welcher Stärke ein Patient auf eine zytostatische Therapie mit Übelkeit und Erbrechen reagieren wird, hängt neben dem emetogenen Potential der Zytostatika auch von individuellen Risikofaktoren der Patienten ab.

Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen sind jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, Erbrechen bei früherer Chemotherapie sowie Schwangerschaftserbrechen in der Vorgeschichte, während ein chronischer Alkoholabusus die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Erbrechen herabsetzt (KRIS 1989, ROILA 1991).

1.1.3 Serotonin und Emesis

Der große klinische Erfolg der Serotonin-3-Rezeptorantagonisten bei der Kontrolle des akuten Erbrechens lenkte das Augenmerk auf den Zusammenhang zwischen Serotonin und Zytostatika-induzierter Emesis. Dabei wurde festgestellt, dass es nach Gabe von Zytostatika zur Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) der intestinalen Mukosa kommt und nachfolgend zu einer Stimulierung peripherer vagaler 5-HT₃-Rezeptoren.

Nach Tierversuchen ist diese Serotoninausschüttung Folge einer zytostatikabedingten Radikalbildung (TORII 1993 + 1994) und die Folge einer Freisetzung von Stickoxid (MATSUKI 1995), wodurch die Calcium-abhängige exocytotische Freisetzung von Serotonin aus den EC-Zellen stimuliert wird (ANDREWS 1998).

In mehreren Studien wurde die Ausscheidung des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Urin nach Gabe von Zytostatika untersucht und ein Anstieg in den ersten Stunden proportional zur Intensität der Emesis festgestellt (BARNES 1990, CUBEDDU 1992, DU BOIS 1992). Allerdings konnte nach Gabe von Cisplatin schon nach 10 – 24 Stunden keine erhöhte 5-HIES-Ausscheidung mehr festgestellt werden (CUBEDDU 1990 + 1996).

Trotz der erhöhten 5-HIES-Ausscheidung im Urin kommt es nicht zu erhöhten Serotoninspiegeln im Blut oder in den Thrombozyten, die Serotonin normalerweise

rasch aufnehmen. Deshalb wird vermutet, dass es in der Darmwand oder bei der Leberpassage zu einer Umwandlung von Serotonin in 5-HIES kommt (CUBEDDU 1996).

5-HT₃-Rezeptoren existieren sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem. Die peripheren Rezeptoren liegen vor allem an den vagalen Afferenzen. Zentral finden sie sich in hoher Dichte in der Area postrema und im Nucleus solitarius, wo u.a. auch die terminalen vagalen Afferenzen, das Brechzentrum und die Chemorezeptoren-Triggerzone am Boden des 4. Ventrikels lokalisiert sind. Obwohl es in diesem Gebiet keine Blut-Hirn-Schranke gibt, werden dennoch als hauptsächlichen Stimulationsweg vagale Afferenzen zum Nucleus tractus solitarius angenommen (ANDREWS 1998, LINDLEY 2000).

Die Hypothese der abdominellen Aktivierung der 5-HT₃-Rezeptoren als primäre Reaktion auf Zytostatika wurde erstmals von ANDREWS et al. aufgestellt, nachdem sie im Tierversuch 1990 zeigen konnten, dass sich durch eine abdominelle Vagotomie in Frettchen Zytostatika-induziertes Erbrechen verhindern ließ, dies aber keinen Effekt auf Morphin-induziertes Erbrechen hatte.

Außer durch den Nachweis von 5-HIES im Urin kann die Freisetzung von Serotonin aus den Speichergranula der EC-Zellen auch durch den Anstieg von Chromogranin A im Plasma bestätigt werden. Chromogranin A ist co-lokalisiert mit Serotonin in den EC-Zellen und wird normalerweise durch Exocytose freigegeben (CUBEDDU 1995). Genau wie bei 5-HIES ist hier ein Anstieg bei Cisplatin und anderen Chemotherapeutika (mit Ausnahme von Cyclophosphamid) nachweisbar. Dieser Anstieg korreliert mit dem Einsetzen des Erbrechens ebenso wie mit der Dauer der intensiven Emesis, z.B. bei Dacarbazin, bei dem das Erbrechen nach 2,3 Stunden einsetzt und etwa 3 Stunden anhält. Nach Cyclophosphamid hingegen setzt das Erbrechen erst nach 5,3 Stunden ein und hält 6 Stunden an (CUBEDDU 1995). Da

Serotoninantagonisten auch bei Cyclophosphamid wirksam sind, geht man hier von einer Serotoninfreisetzung aus einem anderen Pool aus, z.B. enterischen Serotoninneuronen und/oder aus dem ZNS (ANDREWS 1998 + CUBEDDU 1995). Nach Freisetzung von anfangs erheblichen Mengen von 5-HT₃ kommt es nach Cisplatin dennoch nicht zu einem Mangel an Serotonin und/oder 5-HT₃. Daher wird angenommen, dass Cisplatin auch die Synthese von Serotonin stimuliert (CUBEDDU 1992 + 1996).

Im Gegensatz zum Erbrechen haben 5-HT₃-Antagonisten in der Kontrolle der Übelkeit in der akuten Phase eher enttäuscht (ANDREWS 1998). Nach der Einführung der 5-HT₃-Antagonisten wurde Übelkeit von den Patienten als die unangenehmste Nebenwirkung angegeben. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Ursache von Übelkeit zumindest teilweise Serotonin-unabhängig ist und nicht nur über die Schiene EC-Zellen => vagale Afferenzen erklärt wird. Eine zentrale Ursache der Nausea ist in Tierversuchen untersucht worden. REYNOLDS et al. hatten 1991 festgestellt, dass eine Aktivierung der Area postrema durch das Onkogen c-fos trotz effektiver Unterdrückung der Emesis fortbestand. Die Interpretation dieser Befunde ist jedoch schwierig, und das Problem der Übelkeit bedarf noch weiterer Forschung.

1.1.4 Verzögerte Emesis

Wie bereits erwähnt, ist die Pathophysiologie der verzögerten Emesis noch weitgehend unklar. Auch die zeitliche Festsetzung des Beginns des verzögerten Erbrechens 24 Stunden nach Gabe von Zytostatika ist willkürlich, und es sind Zweifel an der Berechtigung dieses Zeitpunkts geäußert worden. Nach Cisplatin z.B. versagt die Kontrolle der akuten Emesis bereits nach 17 bis 22 Stunden (GRALLA 1996).

GRALLA et al. berichteten 1996 außerdem, dass sie eine gute Kontrolle des verzögerten Erbrechens erreichten, wenn sie prophylaktische Antiemetika für die verzögerte Phase bereits 16 Stunden nach Chemotherapie verabreichten.

Auch andere Studien haben gezeigt, dass Cisplatin innerhalb der ersten 24 Stunden zwei Intensitätsmaxima von Erbrechen aufweist, das erste nach sechs, das zweite nach 22 Stunden, wobei sich das zweite meist nicht durch 5-HT3-Antagonisten beeinflussen lässt. Wenn von dem biphasischen Verlauf der Emesis bei Cisplatin die Rede ist, wird neben dem ersten Maximum nach sechs Stunden allerdings meist auf ein zweites nach ca. 48 – 72 Stunden verwiesen (KRIS 1985, MARTIN 1996).

Bei Cyclophosphamid und Carboplatin zeigt sich dagegen ein monophasischer Verlauf des Erbrechens. Nach einem Intensitätsmaximum nach ca. 12 Stunden fällt bei Cyclophosphamid die Wahrscheinlichkeit des Erbrechens bis zum 2. bzw. 3. Tag hin kontinuierlich ab, so dass hier besser von einem prolongierten statt von einem verzögerten Erbrechen gesprochen werden sollte. Während 5-HT3-Antagonisten bei dem verzögerten Erbrechen nicht sehr wirksam sind, wurden bei prolongiertem Erbrechen nach Cyclophosphamid eine gute Kontrolle mit 5-HT3-Antagonisten auch noch an den Tagen 2 – 5 festgestellt (ROSSO 1991).

Carboplatin hat trotz seiner Cisplatin-ähnlichen Wirkung ein geringeres emetogenes Potential und ist in bezug auf das Erbrechen dem Cyclophosphamid sehr ähnlich (DU BOIS 1996).

Da 5-HT3-Antagonisten in der verzögerten Phase im Gegensatz zu der akuten Phase wenig wirksam sind, wird heute zwischen Serotonin-abhängiger und Serotonin-unabhängiger Phase unterschieden, wobei diese zwei Phasen sich teilweise überlappen können (CUBEDDU 1996).

Bei der Kombination von 5-HT₃-Antagonisten (z.B. Ondansetron), Dopaminantagonisten (z.B. Metoclopramid) und Corticoiden (z.B. Methylprednisolon) konnten beide Phasen jedoch beherrscht werden im Gegensatz zu der Kombination von Metoclopramid und Methylprednisolon (MUSTACCHI 1997).

Die Pathophysiologie des verzögerten Erbrechens und der Übelkeit ist sehr wahrscheinlich multifaktoriell. Schon 1985 wurde von KRIS erkannt, dass das verzögerte Erbrechen mit dem akuten Erbrechen verknüpft ist. Je besser die Kontrolle von akutem Erbrechen, desto geringer ist die Inzidenz von verzögertem Erbrechen. Deshalb ist es bei Studien zur verzögerten Emesis äußerst wichtig, vor Beginn der Chemotherapie dieselbe antiemetische Medikation an alle Patienten zu verabreichen (KRIS 1985).

Zur Ätiopathogenese von Nausea und verzögertem Erbrechen sind bisher mehrere Theorien diskutiert worden (MUSTACCHI 1997):

- Entstehung eines Hirnödems mit der Folge eines erhöhten intrakraniellen Druckes und einer dadurch veränderten Blut-Hirn-Schranke
- veränderte intestinale Wirksamkeit, z.B. antrale Hypomotilität, Gastroparesis
- Störung der intestinalen Mukosa (z.B. in Form einer Gastritis) mit der Folge einer vermehrten Endotoxinabsorption
- Hypomagnesiämie

Dexamethason ist heute ein Standardmittel in der akuten Emesis. Für hohe endogene Cortisolspiegel vor Gabe der Chemotherapie konnte darüber hinaus ein protektiver Effekt bei verzögerter Übelkeit und Erbrechen gezeigt werden

(MÜNSTEDT 1998, PETERSON 1996). Der Mechanismus der antiemetischen Wirkung von Corticosteroiden ist bisher jedoch nicht bekannt.

Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob zirkulierende Katecholamine eine Rolle spielen (LESLIE & REYNOLDS 1993, ANDREWS 1988). So enthält die Area postrema alpha-adrenerge Rezeptoren (BELESLIN 1992), und Noradrenalin ist in diesem Gebiet in hohen Konzentrationen nachgewiesen worden (LESLIE & REYNOLDS 1993). Alpha2-Adrenozeptoren wurden auch im Nucleus tractus solitarius nachgewiesen (BELESLIN 1992).

In Tierversuchen konnte heftiges Erbrechen durch Noradrenalin-Infusion ausgelöst werden, das dann durch alpha2-Adrenozeptoren-Block unter Kontrolle zu bringen war (BELESLIN 1987).

FREDRIKSON et al. fanden 1994 einen Zusammenhang zwischen erhöhten Werten von endogenem Noradrenalin und einer erhöhten Inzidenz insbesondere von verzögerter Übelkeit. Ein Zusammenhang zwischen Adrenalin und Übelkeit wurde hingegen nicht gefunden. Die zentrale Wirkung von Noradrenalin beim verzögerten Erbrechen wird auch dadurch betont, dass Noradrenalin und nicht Adrenalin in der Area postrema in hohen Konzentrationen nachweisbar ist.

Zum besseren Verständnis des verzögerten Erbrechens könnten geeignete Tiermodelle helfen, die bisher jedoch noch fehlen (MILANO 1995 + RUDD 1994).

1.2 ANTIEMETISCHE THERAPIEFORMEN

1.2.1 Dopaminantagonisten – insbesondere Alizaprid

Zu den Dopamin D2-Antagonisten zählen:

- Phenothiazine (Levomepromazin, Promethazin)
- Butyrophenone (Haloperidol, Droperidol)
- Benzamide (Metoclopramid, Alizaprid)

Für lange Zeit waren die Dopaminantagonisten die Antiemetika der Wahl, wobei Metoclopramid am häufigsten verwendet wurde. Dopaminantagonisten wirken bei hochemetogener Chemotherapie allerdings nur in hoher Dosierung, bei der auch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auftreten können.

Der neue Dopaminantagonist Alizaprid ist chemisch ein Benzotriazol; es hat bei vergleichbarer antiemetischer Wirkung gegenüber dem Metoclopramid eine 40-fach höhere Affinität zum Dopaminrezeptor (SENG 1994). Wegen seiner geringeren Lipophilie ist das Risiko extrapyramidalmotorischer Wirkungen geringer (DROSS 1984, MÜNSTEDT 1995).

Alizaprid wirkt nicht nur zentral auf die Chemorezeptoren-Triggerzone, sondern auch peripher auf den Magen-Darm-Trakt. Hier verengt es den unteren Ösophagus, stimuliert die Motilität des Magens und relaxiert den Pylorus (MANEGOLD 1983).

Wie Metoclopramid wird Alizaprid heute als Antiemetikum gegeben. Es wird gut resorbiert, hat eine Halbwertszeit von 2 – 3 Stunden und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

1.2.2 5-HT₃-Antagonisten – insbesondere Ondansetron

Die Kontrolle des akuten Zytostatika-bedingten Erbrechens durch hochdosiertes Metoclopramid wurde schon bald einer antagonistischen Wirkung am Serotonin₃-Rezeptor zugeschrieben (DRECHSLER 1995, FOZARD 1978).

Bei der Suche nach selektiven 5-HT₃-Antagonisten ergaben erste Tierversuche am Frettchen beeindruckende Erfolge (COSTALL 1986, MINER 1986). In ersten klinischen Studien (LEIBUNDGUT 1987, CUNNINGHAM 1987, JOSS 1988) gelang dann die Kontrolle des akuten Erbrechens, wobei Ondansetron dem hochdosierten Metoclopramid deutlich überlegen war (MARTY 1990, DE MULDER 1990, HAINSWORTH 1991).

Daraufhin wurde Ondansetron als erster 5-HT₃-Antagonist 1991 in Deutschland eingeführt. Später folgten dann Tropisetron, Granisetron und Dolasetron. Die einzelnen 5-HT₃-Antagonisten weisen einige pharmakokinetische Unterschiede auf, in ihrer antiemetischen Wirksamkeit sind sie jedoch vergleichbar. Sie sind alle hoch selektiv für 5-HT₃-Rezeptoren: Tropisetron > Granisetron > Ondansetron. Im Vergleich zu Serotonin und Metoclopramid hat Ondansetron eine 184-fach höhere Bindungsaffinität zu 5-HT₃-Rezeptoren (NELSON 1989). Die Halbwertszeit von Ondansetron beträgt 3,5 bis 4,5 Stunden (Tropisetron 8 bis 9 Stunden) und die orale Bioverfügbarkeit ca. 60% (KUTZ 1993, BLACKWELL 1989). Ondansetron wird an dem Cytochrom-P450-Subtyp 3A metabolisiert. Da Cyt P 450 3A durch Dexamethason induziert wird, kann eine längere Komedikation beider Substanzen (nicht unüblich in der antiemetischen Therapie) zu einem beschleunigten Abbau von Ondansetron führen (NIELSEN 1990). Im Gegensatz zu Tropisetron und Granisetron wirkt Ondansetron über eine kompetitive Blockade an den peripheren und zentralen vagalen 5-HT₃-Rezeptoren (NEWBERRY 1993, HIGGINS 1989). Die nicht

kompetitive Blockade durch Tropi- und Granisetron wirkt länger, und die Dosierung muss auch bei hochemetogenen Zytostatika nicht unbedingt erhöht werden.

5-HT₃-Antagonisten sind gut verträglich. Nebenwirkungen sind vor allem Kopfschmerzen und Obstipation.

Zehn Jahre nach Einführung der 5-HT₃-Antagonisten sind immer noch folgende Probleme nicht befriedigend gelöst (HERRSTEDT 2001):

- Kontrolle der Übelkeit
- Kontrolle der verzögerten Emesis
- Wirkungsschwächung bei wiederholter Applikation

1.2.3 Corticosteroide – insbesondere Dexamethason

Glucocorticoide sind Hormone mit u.a. antiinflammatorischen, antiallergischen und immunsuppressiven Eigenschaften. Cortisol, Cortison und Corticosteron sind die natürlichen Vertreter dieser Gruppe, die in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet und sezerniert werden. Dexamethason gehört zur Gruppe der synthetischen Glucocorticoide.

Glucocorticoide in therapeutischen Dosen haben viele Nebenwirkungen, die allerdings bei der antiemetischen Therapie wegen der kurzen Behandlungsdauer kaum eine Rolle spielen.

Zur antiemetischen Wirkung von Corticosteroiden, meist Dexamethason, gibt es widersprüchliche Studien. Übereinstimmung besteht bei der Kontrolle von akutem Erbrechen, das durch die zusätzliche Gabe von Dexamethason deutlich gemildert

wird. Was die Wirkung auf das verzögerte Erbrechen angeht, bestehen unterschiedliche Ansichten.

Die Ausscheidung von Cortisol im Urin ist offenbar umgekehrt proportional zu dem Auftreten von Übelkeit bei Chemotherapie (FREDRIKSON 1992, HURSTI 1993). Gab man Patienten mit niedrigen Cortisolwerten vor der Chemotherapie zusätzlich zu Ondansetron noch Dexamethason, wurde die Kontrolle des akuten Erbrechens verbessert, nicht jedoch bei Patienten mit hohen Cortisol-Ausgangswerten.

Bei dem Einsatz von Dexamethason allein oder in Kombination mit Metoclopramid wurde eine bessere Kontrolle mit der Kombination von Dexamethason und Metoclopramid erzielt, verglichen mit Dexamethason allein oder mit Placebo (KRIS 1989).

In zwei weiteren Studien zeigte sich kein Benefit von Corticosteroiden in bezug auf das verzögerte Erbrechen (GRIDELLI 1996, MÜNSTEDT 1998). Im Gegensatz dazu war bei OSSI et al. 1996 bei der Kombination von Dexamethason mit einem 5-HT3-Antagonisten eine bessere Kontrolle im Vergleich zur Monotherapie mit 5-HT3-Antagonisten nachweisbar.

Trotz der widersprüchlichen Literatur wurde dann 1998 auf einer Konferenz in PERUGIA die übereinstimmende Empfehlung gegeben, für die antiemetische Prophylaxe in der verzögerten Phase eine Kombination von Corticosteroiden entweder mit Metoclopramid oder einem 5-HT3-Antagonisten zu verabreichen. In einer Metaanalyse der vorliegenden Studien wurde dieser Beschluss dann 2000 bestätigt (IOANNIDIS 2000).

1.2.4 Neurokinin1-Rezeptorantagonisten

Die Entwicklung der Neurokinin1-Rezeptorantagonisten (NK1-Antagonisten) als Antiemetika bei zytostatischer Therapie befindet sich noch im Anfangsstadium (NAVARI 1999, HESKETH 1999).

Neurokinin1 (ehemals Substanz P) befindet sich im Magen-Darm-Trakt als neuromuskulärer Transmitter, der sowohl bei der cholinergen als auch bei der nicht-cholinerg getriggerten intestinalen motorischen Aktivität eine Rolle spielt (HOLZER-PETSCHKE 1995). Nachdem in Tierversuchen festgestellt wurde, dass Substanz P Emesis auslöst (WATSON 1995), wurden nicht-peptidische Substanzen entwickelt, die die NK1-Rezeptoren selektiv blockieren.

Tierversuche ergaben, dass die antiemetische Wirkung der NK1-Rezeptorantagonisten über die Medulla oblongata in der Nähe des Nucleus ambiguus erfolgt durch Neurone des Nucleus tractus solitarius (FUKUDA 1999, BLEIBERG 2000).

NK1-Antagonisten weisen gegenüber den 5-HT₃- und Dopaminantagonisten eine wesentlich breitere antiemetische Aktivität auf. So unterdrücken sie Erbrechen bei einer Reihe von emetogenen Stimuli, wie z.B. Kupfersulfat, Nikotin, Ipecacuanha, Cyclophosphamid, Cisplatin, Strahlentherapie, Morphin, Loperamid und Bewegung (BOUNTRA 1993, WATSON 1995 und TATTERSALL 1994). Daher wird vermutet, dass Neurokinin1 eine wichtige Rolle in der Physiologie des Brechreflexes ausübt.

Die relativ gut verträglichen NK1-Antagonisten zeigten auch in klinischen Studien eine gute Wirkung auf die akute und die verzögerte Emesis, weniger deutlich auf die Übelkeit (KRIS 1997, HESKETH 1999, NAVARI 1999 und COCQUYT 2001).

2 FRAGESTELLUNG

Mehreren Studien zufolge gibt es zur Kontrolle des verzögerten Erbrechens keine Vorteile der Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten gegenüber Dopamin D₂-Antagonisten (MARTY 1990, DE MULDER 1990, ROILA 1996, ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH 1997). MUSTACCHI et al. jedoch haben 1996 eine signifikante Effektivitätssteigerung in der Antiemese des verzögerten Erbrechens durch den zusätzlichen Gebrauch von Ondansetron zu Metoclopramid und Methylprednisolon festgestellt.

In der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, ob auch die Kombination von 5-HT₃- und Dopamin D₂-Antagonisten ohne Dexamethason eine höhere Wirksamkeit besitzt.

Entsprechend wurden zwei Kollektive ausgewertet, die entweder Alizaprid in Kombination mit Ondansetron bzw. nur Alizaprid an den Tagen 2 – 4 nach der Chemotherapie erhielten.

Außerdem wird der Frage nachgegangen, inwiefern ein Zusammenhang besteht zwischen endogenen Katecholaminen und verzögertem Erbrechen, nachdem FREDRIKSON et al. 1994 erhöhte Werte endogenen Noradrenalins gemessen haben bei Patienten mit einer erhöhten Inzidenz verzögerter Übelkeit.

Folgende Fragestellungen ergaben sich:

1. Unterscheiden sich beide Gruppen hinsichtlich der objektiven Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie den subjektiven Beschwerden an den Tagen 2 – 6 nach Chemotherapie?
2. Kommt es durch zusätzliche Verwendung von Ondansetron zu Alizaprid an den Tagen 2 – 4 der Chemotherapie zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen einzelnen Katecholaminen oder Serotonin und verzögerter Übelkeit bzw. Erbrechen?
4. Welche Schlussfolgerungen lassen sich ziehen für die Pathophysiologie von verzögertem Erbrechen?

3 PATIENTEN

3.1 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden 45 Patientinnen, die an der Gießener Universitätsklinik für Frauenheilkunde (Abteilung Gynäkologische Onkologie und Strahlentherapie, Leiter Prof. Dr. H. Vahrson) vom 22. Januar 1997 bis zum 31. Dezember 1997 mit einer hochemetogenen cisplatinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden. 36 dieser Patientinnen hatten ein histologisch gesichertes Ovarialkarzinom. Ansonsten wurden auch Patientinnen mit Carcinoma abdominis, Tubenkarzinom und einzelne mit Collum- und Endometriumkarzinom in die Studie mit einbezogen, sofern sie mit einer der unten angeführten Chemotherapien behandelt wurden. Die Patientinnen wurden entweder mit der Kombinationszytostase Cisplatin 50 mg/m², Epirubicin 60 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² oder der Kombination von Taxol (=Paclitaxel) 175 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² behandelt. In einigen Fällen wurde Cisplatin durch Carboplatin ersetzt.

In der Regel nahmen sie zweimal, wenige auch ein weiteres Mal, an der Studie teil und wurden dann entsprechend einem Crossover in die jeweils andere Therapiegruppe eingeteilt .

Nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie konnten die Patientinnen unter folgenden Ein- und Ausschlusskriterien untersucht werden.

3.2 Einschlusskriterien

1. Histologisch gesichertes Ovarial-, Tuben- oder Collumkarzinom oder Carcinoma abdominalis
2. Behandlung mit einer cis- oder carboplatinhaltigen Kombinationstherapie

3.3 Ausschlusskriterien

1. ZNS-Metastasen
2. Leberinsuffizienz
3. progrediente Niereninsuffizienz
4. Drogen- und Alkoholabusus
5. Subileus oder Ileus in der Anamnese
6. Allergie gegen Ondansetron und/oder Alizaprid

3.4 Chemotherapie-Protokoll

Zur Prophylaxe des akuten Erbrechens erhielten die Patientinnen 20 Minuten vor Infusion der Chemotherapie 8 mg Ondansetron und 8 mg Dexamethason in Kombination. Vor der Chemotherapie war den Patientinnen normale Nahrungsaufnahme erlaubt.

Vor Beginn der Cisplatininfusion wurden 1 l PÄD II-Lösung über zwei Stunden infundiert. Daran anschließend wurde Mannit über 20 Minuten als Schnellinfusion gegeben. Daraufhin wurde die Cisplatin-Dosis (50 bzw. 75 mg/m²), in 500 ml physiologischer NaCl-Lösung gelöst, infundiert. Parallel dazu lief im Nebenanschluss 500 ml Diureselösung.

Nach Beendigung dieser Infusion wurden Epirubicin und Cyclophosphamid bzw. Taxol (im Falle von Taxol und Cisplatin) innerhalb von 15 Minuten infundiert.

Bis zum kommenden Morgen erhielten die Patientinnen zusätzlich 1 l PÄD II-Lösung und 1,5 – 2 l NaCl 0,9%. Nahrungsaufnahme war für acht Stunden nach Beendigung der Chemotherapie nicht gestattet.

3.5 Einteilung in Patientengruppen

24 Stunden nach der Chemotherapie erhielten die Patientinnen an den Tagen 2 – 4 entsprechend der Randomisierung:

Gruppe A mit 44 Patientinnen: Alizaprid (3 x 100 mg) + Placebo

Gruppe B mit 45 Patientinnen: Alizaprid (3 x 100 mg)
+ Ondansetron (3 x 8 mg)

20 Patientinnen haben an Teil 2 der Studie – der Messung von Katecholaminen und 5-HIES im Urin – teilgenommen. Davon haben sieben Patientinnen keine Fragebögen ausgefüllt und sind demnach nicht unter den zwei Gruppen gelistet. Sie haben stattdessen Angaben über die Häufigkeit des Erbrechens separat gemacht.

Die einzelnen Patientinnen verteilten sich nach Randomisierung hinsichtlich einiger Charakteristika wie folgt:

Tab. 2: Demographie der zwei Patientengruppen

	Gruppe A	Gruppe B
	Alizaprid + Placebo	Alizaprid + Ondansetron
Alter		
< 30	0	1
31-40	3	4
41-50	4	5
51-60	8	14
61-70	25	15
> 71	4	6
Art der Chemotherapie		
PEC	38	36
PEC mit Carboplatin	0	2
Taxol und Cisplatin	6	7
Zahl der Zyklen		
1	13	13
2	12	16
3	5	9
4	8	2
5	5	5
6	1	0
Art der Krebserkrankung		
Ovarialkarzinom	36	36
Tuberkarzinom	3	1
Carcinoma abdominalis	3	4
Collumkarzinom	1	2
Endometriumkarzinom	1	2
FIGO-Einteilung		
Ia	1	1
Ic	9	9
IIa	1	0
IIb	2	3
IIc	2	2
IIIa	2	2
IIIb	2	5
IIIc	17	15
IV	5	5
Unbekannt	3	3

4 **METHODE**

Die Studie besteht aus zwei Teilen: Zum einen wurde die Effektivität der antiemetischen Therapie anhand eines Fragebogens erfasst. Zum anderen wurden Urinuntersuchungen vorgenommen, um den Pathomechanismus des verzögerten Erbrechens anhand einzelner Parameter zu erforschen.

4.1 Fragebögen – Teil 1

4.1.1 Evaluierung der subjektiven Parameter

Die Studie erfolgte prospektiv einfach blind randomisiert. Die Patientinnen bekamen einen Tag vor Beginn der Chemotherapie Fragebögen ausgehändigt, die sie über einen Zeitraum von sechs Tagen ausfüllen sollten. Diese Selbstbeobachtungsbögen erfassen sowohl objektive als auch subjektive Parameter im Sinne eines Symptomenkataloges. So wurden zum einen Anzahl und Qualität der Übelkeits- und Erbrechensepisoden über den ganzen Zeitraum festgehalten, zum anderen aber auch Fragen zum allgemeinen Empfinden jeden Tag aufs neue gestellt. Hierzu wurde eine übersetzte Version der „ROTTERDAM SYMPTOM CHECKLIST“ RSC (DE HAES 1990, s. Anhang) verwendet. Dabei handelt es sich um einen „Lebensqualitätsfragebogen“ für Karzinom-Patienten, der die Wirkung von Chemotherapie (oder anderer Krebstherapie) anhand physiologischer und psychologischer Aspekte misst (DE HAES, 1990). Diesem liegen 30 unterschiedliche Items zugrunde, die die Patientinnen auf einer 4-Punkte-Skala (eigentlich nicht – kaum – ein wenig – stark) nach ihrem jeweils aktuellen Befinden beantworten können. Dabei werden sowohl Beschwerden zur physischen Verfassung als auch

psychologische Aspekte mit einbezogen. So schließt der Fragebogen gastrointestinale Symptome wie auch spezifische Nebenwirkungen einzelner Zytostatika, z.B. Haarausfall, und ebenso psychische Faktoren mit ein.

4.1.2 Evaluierung der objektiven Parameter

Um die Effektivität einer antiemetischen Therapie zu überprüfen, ist die Untersuchung der Brech- und Übelkeitsepisoden noch immer als Standardkriterium anzusehen, obwohl wie im Falle der RSC zunehmend Lebensqualitätsfragebögen mit einbezogen werden (FALLOWFIELD 1993). In der vorliegenden Studie wurden deshalb die vor, während und nach der Chemotherapie auftretenden Brech- und Übelkeitsepisoden quantitativ und qualitativ erfasst. Die Anzahl der emetischen Episoden wurde, wie in den meisten Emesis-Studien üblich, in Gruppen eingeteilt: keine Emesis, 1 – 2 Episoden, 3 – 5 Episoden und >5 Episoden. Die erfahrene Übelkeit wurde auf einem 24 Stunden-Zeitdiagramm aufgezeichnet und qualitativ bewertet als leicht, mittel und schwer.

Erweitert wurde die objektive Datenerfassung um die quantitative Nahrungsaufnahme und Angaben über den Stuhlgang.

4.2 Urinuntersuchungen – Teil 2

Der zweite Teil der Arbeit sollte helfen, den Pathomechanismus des verzögerten Erbrechens zu verstehen anhand der Messung verschiedener Parameter, die in früheren Studien als mögliche Transmitter identifiziert wurden. Dies umfasste die Untersuchung von 20 Urinproben verschiedener Patientinnen auf die einzelnen

Katecholamine und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) als auch die Messung des Plasmacortisols dieser Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie.

Die Urinproben wurden am Tag 1 (Tag der Chemotherapie) um 07:30 (ca. vier Stunden vor Beginn der Chemotherapie) und um 18:00 (sechs Stunden nach Chemotherapie) als auch an den Tagen 2 und 3 um jeweils 07:30 gesammelt. Alle Proben wurden auf pH 2-3 angesäuert mit Natrium-Hydrogensulfat-Pulver, um einen Verdünnungseffekt zu vermeiden, und schließlich in verschiedenen Messgefäßen eingefroren. 5-HIES wurde routinemäßig im Labor bestimmt, während die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, wie bei Plasmauntersuchungen üblich, chromatographisch aufgetrennt wurden und so einzeln bestimmt werden konnten. Um die Werte bei verschiedenen Urinkonzentrationen miteinander vergleichen zu können, wurden jeweils Creatinin mitbestimmt und die einzelnen Messungen vor Auswertung der Daten darauf bezogen. Da Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin in $\mu\text{g/l}$ und Creatinin in mg/dl bestimmt wurden und die berechneten Werte dadurch minimal würden, sind die Werte, die in die Statistiken und Diagramme eingingen, nicht nach Einheiten beglichen worden, sondern um den Faktor 10 000 höher. Ähnlich sind die Angaben für 5-HIES, das in mg/l bestimmt wurde, um den Faktor 10 erhöht, wenn auf Creatinin bezogen.

4.3 Statistik

Für die Datenanalyse wurden der Chi-Quadrat-Test nach PEARSON und korrigiert nach YATES, der exakte Test nach FISHER, sowie KENDALL-TAU-B als

Ordinalmaß mit Hilfe von SPSS-Computer-Programmen und dem Statistikprogramm EPICALC 2000 verwendet.

5 ERGEBNISSE

5.1 Fragebögen – Teil 1

Es wurden 89 Fragebögen vor, am Tag der Chemotherapie selbst (Tag 1) und an den Tagen 2 – 6 nach Chemotherapie ausgefüllt.

Um die Patientinnen zu randomisieren, wurden sie auf Strukturgleichheit in bezug auf Alter, Art der Chemotherapie, Krebserkrankung und Anzahl der erfahrenen Chemotherapie-Zyklen verglichen, sowie am Tag der Chemotherapie auf akute Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen. Dabei wurde komplette Kontrolle von Nausea und Emesis an Tag 1 als Kriterium für die Randomisierung verwendet im Vergleich zu keiner kompletten Kontrolle. Bei Patientinnen, die ein weiteres Mal an der Studie teilnahmen, wurde darauf geachtet, dass „studiennaive“ Patientinnen ungefähr zu gleicher Anzahl in die Gruppe mit Alizaprid und Ondansetron (im Text bezeichnet als Zofran-Gruppe) und in die Gruppe mit Alizaprid und Placebo (= Placebo-Gruppe) eingeteilt wurden.

5.1.1 Beschwerden am Tag vor der Chemotherapie (Tag 0)

5.1.1.1 Subjektive Parameter am Tag 0

Um die Darstellung übersichtlicher zu gestalten, wurden die mittleren Angaben „kaum“ und „ein wenig“ zu „wenig“ zusammengefasst, so dass die Beschwerden der Patientinnen mit „nicht“, „wenig“ oder „stark“ klassifiziert wurden.

Anhand der KENDALL-TAU-B-Analyse wurden nur wenige signifikante Unterschiede auf dem 5%-Signifikanzniveau festgestellt.

Diese zeigten sich bei den Items:

(13) Kopfschmerzen (p=0,036 zugunsten der späteren Zofran-Gruppe)

(17) Angespanntheit (p=0,038 zugunsten der späteren Zofran-Gruppe)

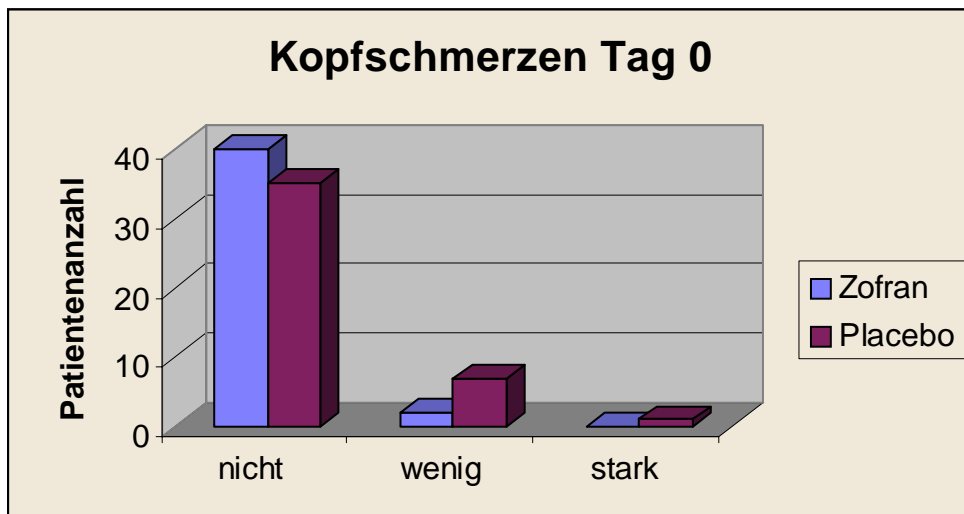


Abb. 1: Kopfschmerzen am Tag vor der Chemotherapie

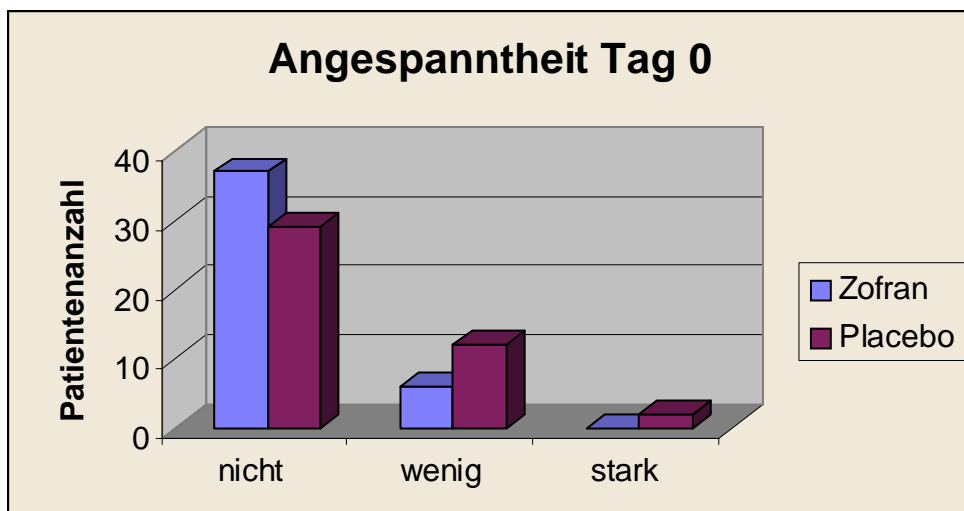


Abb. 2: Angespanntheit am Tag vor der Chemotherapie

Insgesamt wurden folgende Beschwerden am häufigsten genannt (ohne Gruppen-Zugehörigkeit):

1. Haarausfall 60,5%
2. sorgenvolle/ängstliche Gedanken
und Nervosität je 44,2%
4. Schlafstörungen 40,7%
5. Appetitlosigkeit 37,2%

5.1.1.2 Objektive Parameter am Tag 0

Übelkeit am Tag 0

Acht der Patientinnen der späteren Placebo-Gruppe und vier der späteren Zofran-Gruppe erfuhren leichte bis mittelschwere Übelkeit, bevor sie Chemotherapie erhielten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Erbrechen am Tag 0

Am Tag vor der Chemotherapie wurde in vier Fällen Erbrechen festgestellt, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand.

Essen und Stuhlgang am Tag 0

Weder bei der Nahrungsaufnahme noch bei der Häufigkeit des Stuhlgangs wurden signifikante Unterschiede festgestellt.

Da aufgrund der multiplen Testungen eine Bonferoni-Korrektur erfolgen musste, ist zusammenzufassen, dass zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bestanden.

5.1.2 Beschwerden am Tag der Chemotherapie (Tag 1)

5.1.2.1 Subjektive Parameter am Tag 1

Der einzige auf dem 5%-Niveau signifikante Unterschied bei den subjektiven Beschwerden der Patientinnen am Tag der Chemotherapie zeigte sich bei dem Item „Reizbarkeit“ zugunsten der späteren Zofran-Gruppe ($p=0,031$). Führt man jedoch erneut eine Bonferoni-Korrektur durch, gab es zwischen den zwei Gruppen keinen Unterschied.

5.1.2.2 Objektive Parameter am Tag 1

Übelkeit am Tag 1

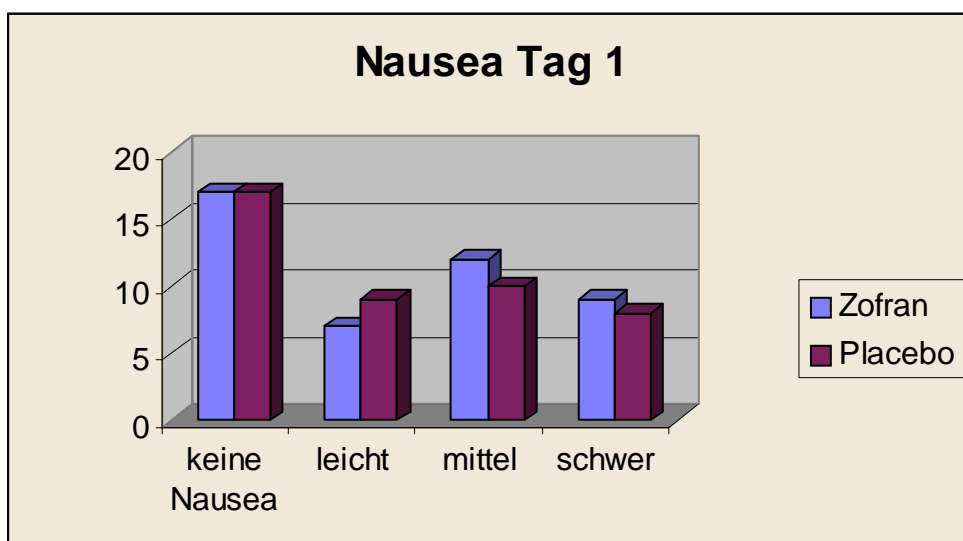


Abb. 3: Stärke der Übelkeit am Tag der Chemotherapie

Nachdem die komplette Kontrolle von Nausea und Emesis am Tag der Chemotherapie Randomisierungskriterium war, waren Unterschiede in der Qualität der Übelkeitsepisoden zwischen den beiden Gruppen an Tag 1 nicht signifikant. In der späteren Zofran-Gruppe konnte die akute Übelkeit in 53,3% der Fälle gut, in 26,7% relativ gut und in 20% der Fälle nur schlecht kontrolliert werden. Dabei schnitt die spätere Placebo-Gruppe mit 59% guter Übelkeitskontrolle geringfügig besser ab.

Erbrechen am Tag 1

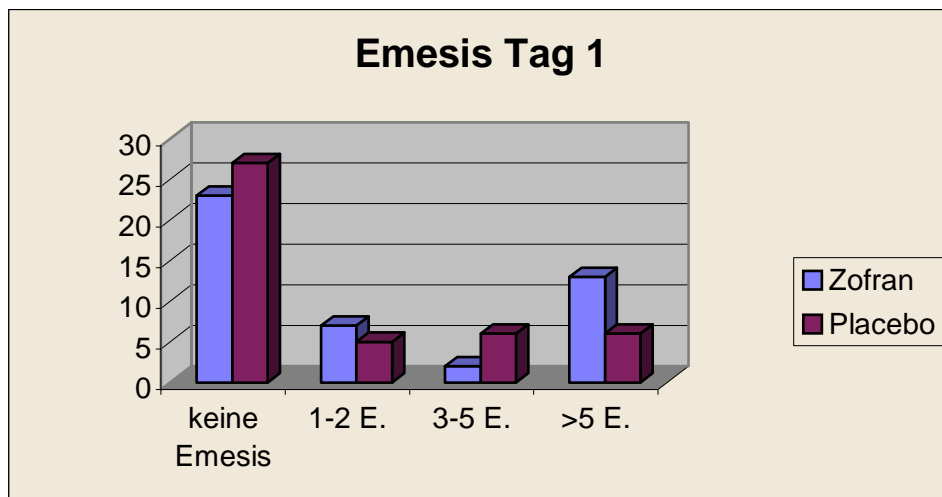


Abb. 4: Häufigkeit von Erbrechen am Tag der Chemotherapie

Demnach wurde auch beim Auftreten von akutem Erbrechen zwischen den zwei Gruppen Strukturgleichheit erzielt. Die Unterschiede bei minimaler Kontrolle und Therapieversagen (>5 Episoden), welche nicht separat in die Randomisierung eingingen, glichen sich hierbei aus.

So gaben 66,7% der Patientinnen der späteren Zofran-Gruppe an, gute bis völlige Kontrolle des Erbrechens (0 – 2 Episoden) erzielt zu haben, während 4,4% geringe Kontrolle (2 – 5 Episoden) erzielten und 28,9% keine Kontrolle (>5 Episoden) erzielen konnten.

Bei den Patientinnen der späteren Placebo-Gruppe erfolgte völlige bis gute Kontrolle in 72,7% der Fälle, geringe Kontrolle in 13,6% und keine Kontrolle in 13,6% der Fälle.

Essen und Stuhlgang am Tag der Chemotherapie

Vor der Randomisierung der beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Nahrungsaufnahme und bei der Häufigkeit des Stuhlgangs.

5.1.3 Beschwerden an den Tagen 2 – 6

Nachdem die Patientinnen in die beiden Therapie-Gruppen – Alizaprid und Placebo bzw. Alizaprid und Ondansetron – eingeteilt wurden, konnte der Therapieerfolg der jeweiligen Gruppen in bezug auf die verspätete Emesis (Tage 2 – 6) anhand der bisher verwendeten Fragebogen verglichen werden.

5.1.3.1 Subjektive Parameter an den Tagen 2 – 6

Die folgenden Items zeigten keine signifikanten Unterschiede während des Beobachtungszeitraums auf dem 5%-Signifikanzniveau nach der KENDALL-TAU-B-Analyse:

Item 1 = Appetitlosigkeit

Item 2 = Reizbarkeit

Item 3 = Müdigkeit

Item 4 = sorgenvolle/ängstliche Gedanken

Item 5 = Muskelschmerzen

Item 6 = Depressivität
Item 7 = Energielosigkeit
Item 8 = Rückenschmerzen
Item 9 = Nervosität
Item 10 = Übelkeit
Item 11 = Zukunftsangst
Item 13 = Kopfschmerzen
Item 15 = Schwindelgefühl
Item 16 = vermindertes sexuelles Interesse
Item 17 = Angespanntheit
Item 18 = Bauchschmerzen
Item 19 = Ängstlichkeit
Item 20 = Verstopfung
Item 21 = Durchfall
Item 22 = Herzschmerzen
Item 23 = Zittern
Item 24 = Kribbeln in Händen oder Füßen
Item 25 = Konzentrationsschwierigkeiten
Item 27 = Haarausfall
Item 29 = Kurzatmigkeit
Item 30 = Mundtrockenheit

Folgende Items zeigten während der Tage 2 – 6 signifikante Unterschiede – alle zugunsten von Ondansetron (=Zofran) – an einem oder mehreren Tagen:

Item 12 = Schlafstörungen – Tag 2 ($p = 0,045$) und Tag 5 ($p = 0,049$)

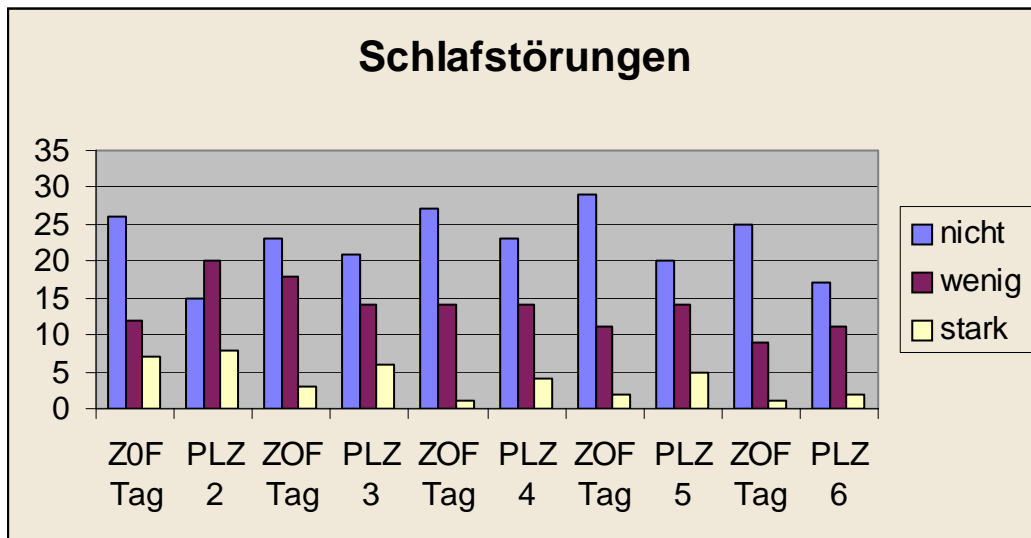


Abb. 5: Schlafstörungen an den Tagen 2 – 6

Item 14 = Erbrechen – Tag 3 ($p = 0,044$)

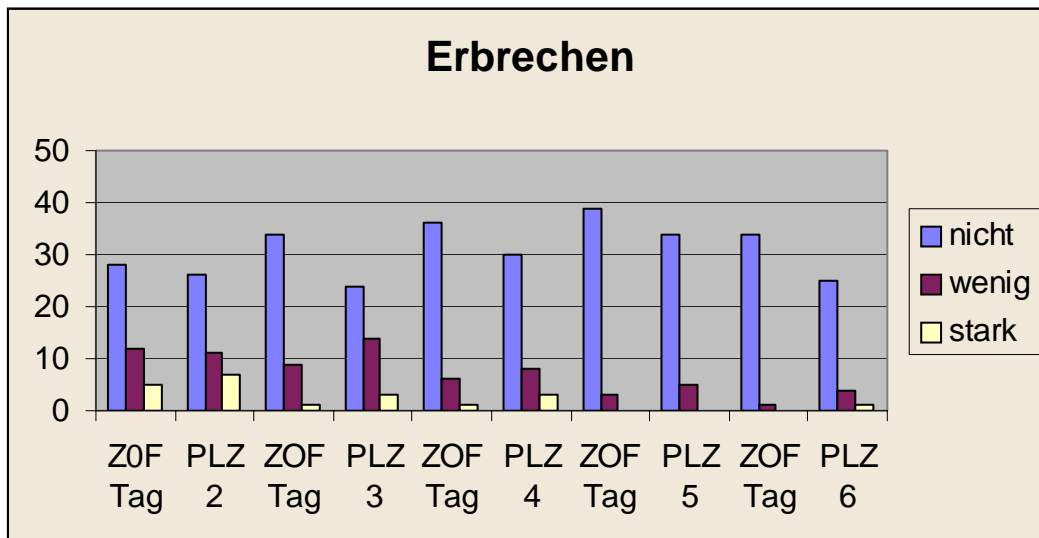


Abb. 6: Auftreten von Erbrechen an den Tagen 2 – 6

Item 26 = wunde Mundschleimhaut/Schmerzen beim Schlucken – Tag 2 ($p = 0,007$) und Tag 3 ($p = 0,050$)

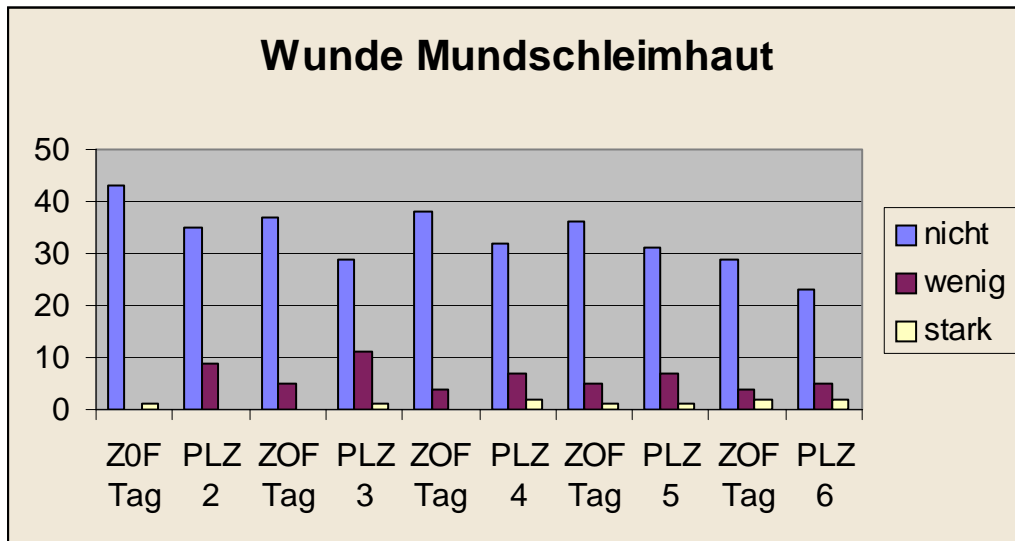


Abb. 7: Wunde Mundschleimhaut an den Tagen 2 – 6

Item 28 = brennende/wunde Augen – Tag 2 ($p = 0,029$), Tag 3 ($p = 0,034$), Tag 4 ($p = 0,017$) und Tag 6 ($p = 0,037$)

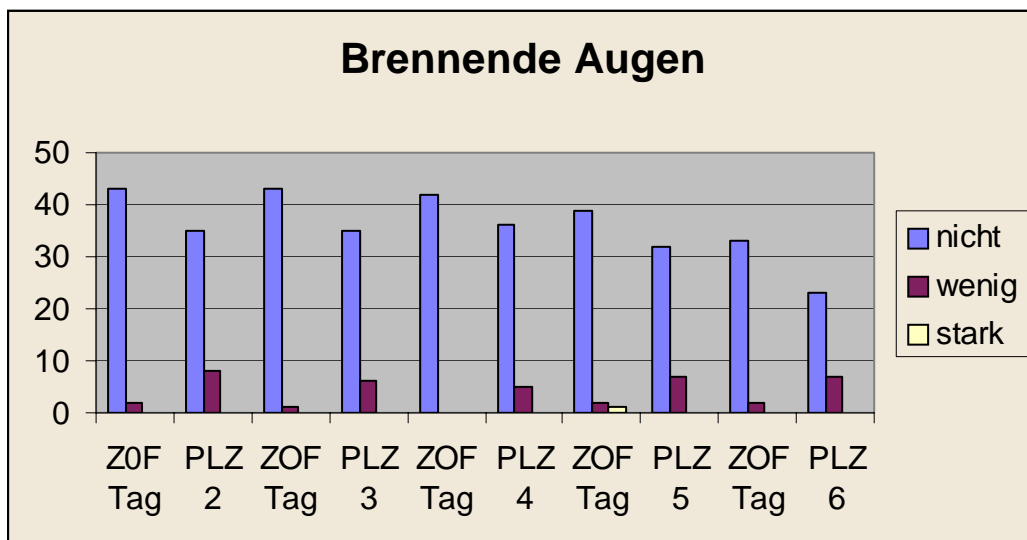


Abb. 8: Brennende Augen an den Tagen 2 – 6

Korrigierte man diese Ergebnisse wiederum nach Bonferoni, um den multiplen Testungen gerecht zu werden, waren jedoch alle diese Unterschiede nicht signifikant.

5.1.3.2 Objektive Parameter an den Tagen 2 – 6

Übelkeit an den Tagen 2 – 6

Obwohl es an keinem der Tage 2 – 6 nach der Chemotherapie signifikante Unterschiede bezüglich Nausea zwischen den beiden Therapiegruppen gab, waren an den Tagen 2 – 4, am deutlichsten am Tag 4 ($p = 0,114$), Tendenzen zugunsten der Zofran-Gruppe festzustellen. Nahm man dabei nur Patientinnen ohne Übelkeit, so waren dies an Tag 3 61,4% in der Zofran- und 48,8% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,280$) und an Tag 4 74,4% bzw. 58,5% ($p = 0,165$).

Auch über den gesamten Zeitraum der sogenannten verzögerten Phase konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufgewiesen werden.

Dennoch war auch hier die Tendenz der kompletten Kontrolle von Übelkeit in der Zofran-Gruppe prozentual höher mit 45,5% verglichen mit 26,8% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,113$).

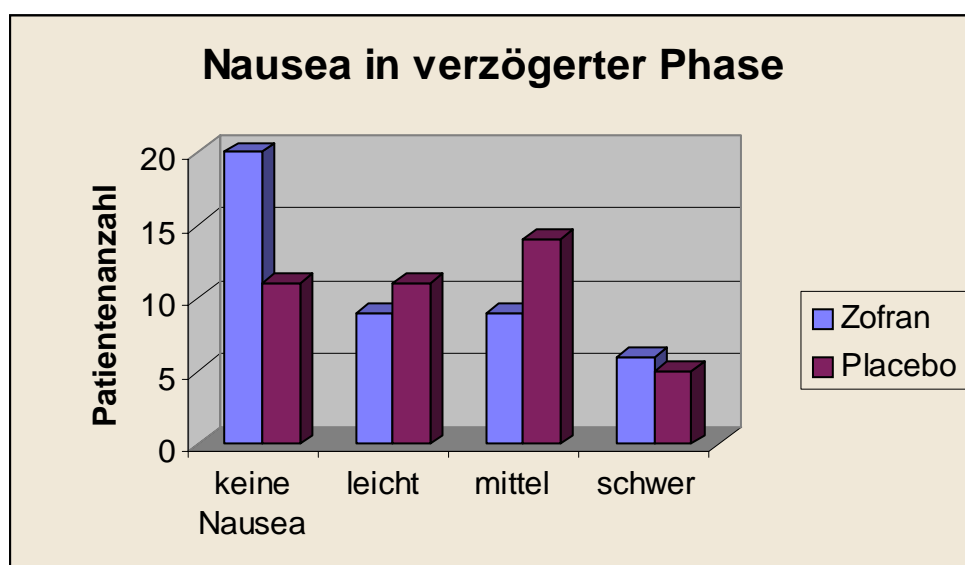


Abb. 9: Stärke der Übelkeit in der verzögerten Phase

Bei den Angaben leicht, mittel und schwer im Diagramm wurde jeweils der Tag mit der schwersten Übelkeit gewertet.

Erbrechen an den Tagen 2 – 6

Zwar konnten an keinem der Tage 2 – 6 signifikante Unterschiede zwischen der Zofran- und Placebo-Gruppe festgestellt werden, aber Beinahe-Signifikanz auf dem 5%-Niveau wurde am Tag 3 zugunsten der Zofran-Gruppe erreicht ($p = 0,056$ nach dem Chi-Quadrat-Test nach PEARSON und $p = 0,060$ nach der KENDALL-TAU-B-Analyse), und auch am Tag 4 waren deutliche Tendenzen zugunsten der Zofran-Gruppe zu erkennen ($p = 0,114$ nach PEARSON und $p = 0,181$ nach der KENDALL-TAU-B-Analyse).

An den Tagen 2, 5 und 6 waren die Ergebnisse bezüglich des Erbrechens ausgeglichener, und es zeigten sich keine näherungsweise signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

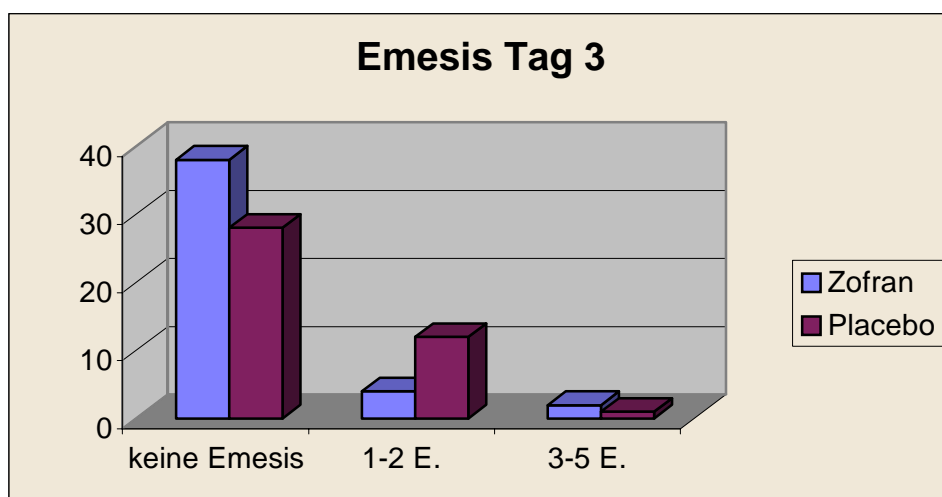


Abb. 10: Häufigkeit von Erbrechen an Tag 3

Tab. 3: Relative Häufigkeit der Patientinnen mit kompletter Kontrolle von Erbrechen bzw. Übelkeit an den Tagen 2 – 6 und in der gesamten verzögerten Phase
ALI = Alizaprid, OND = Ondansetron, PLZ = Placebo

	Keine Emesis ALI + OND	Keine Emesis ALI + PLZ	p nach FISHER, zweiseitig	Keine Nausea ALI + OND	Keine Nausea ALI + PLZ	p nach FISHER, zweiseitig
Tag 2	66,7%	61,4%	0,662	53,3%	38,6%	0,204
Tag 3	86,4%	68,3%	0,068	61,4%	48,8%	0,280
Tag 4	93,0%	82,9%	0,190	74,4%	58,5%	0,165
Tag 5	88,1%	84,6%	0,750	69,0%	66,7%	1,000
Tag 6	97,2%	90,0%	0,323	74,3%	76,7%	1,000
Tag 2 – 6	60,0%	47,6%	0,286	45,5%	26,8%	0,113

Über den gesamten Zeitraum der verzögerten Phase betrachtet waren 60% der Patientinnen in der Zofran-Gruppe ohne Erbrechen, während das für 47,6% der Patientinnen in der Placebo-Gruppe galt. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,286$).

Eine komplette Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen an den Tagen 2 – 6 wiesen 35,6% der Patientinnen in der Zofran- und 23,8% in der Placebo-Gruppe auf ($p = 0,252$).

Von den Patientinnen, die kein Erbrechen in der verzögerten Phase erfuhren, waren 70,4% der Zofran-Gruppe auch schon ohne Erbrechen in der akuten Phase. Das gleiche galt für 90% der Patientinnen der Placebo-Gruppe ($p = 0,154$).

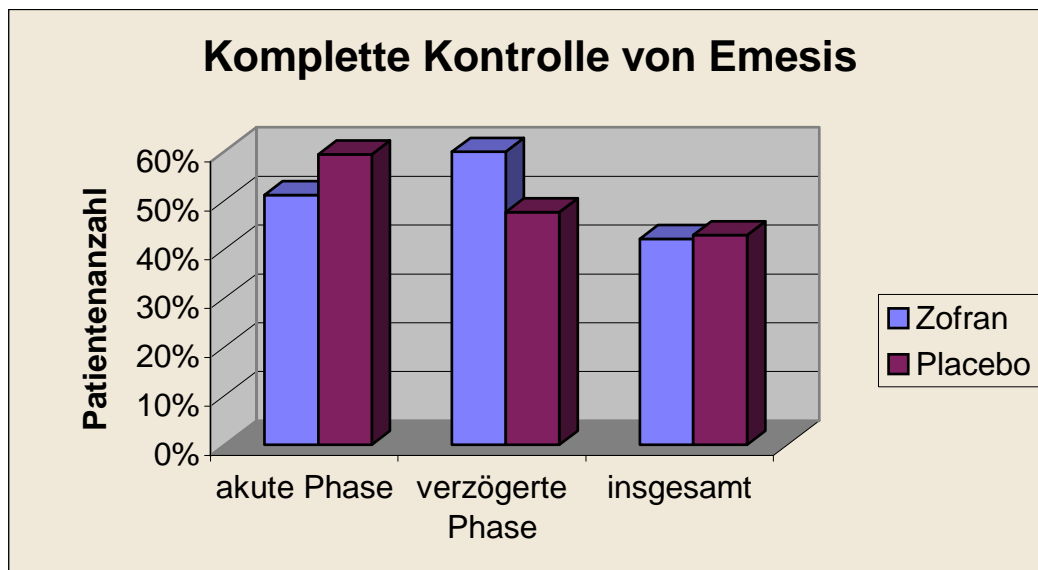


Abb. 11: Komplette Kontrolle von Erbrechen in der akuten, in der verzögerten Phase und insgesamt

Nahrungsaufnahme und Stuhlgang an den Tagen 2 – 6

Was die Nahrungsaufnahme anging, konnten an den Tagen 2 und 3 signifikante Unterschiede zugunsten der Zofran-Gruppe festgestellt werden ($p = 0,047$ und $p = 0,008$ nach der KENDALL-TAU-B-Analyse). Auch an den Tagen 4 und 5 waren deutliche Tendenzen zu einer besseren Toleranz von Nahrung mit Zofran anstelle von Placebo zu erkennen ($p = 0,155$ und $p = 0,074$). Erst am Tag 6 hat sich das wieder ausgeglichen.

Bei der Häufigkeit von Stuhlgang gab es keine Unterschiede auf dem 5%-Signifikanzniveau.

5.2 Urinuntersuchungen –Teil 2

Der zweite Teil der Ergebnisse bezieht sich auf die Messungen von 5-HIES, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin im Urin vor und zu drei festgelegten Zeitpunkten nach der Chemotherapie. Diese Messungen wurden bei 20 Patientinnen vorgenommen und anschließend auf Creatinin im Urin bezogen, um den verschiedenen Urinkonzentrationen gerecht zu werden. Außerdem wurden bei 19 dieser Patientinnen der Plasmacortisol-Spiegel vor der Chemotherapie bestimmt. Nicht alle der Patientinnen nahmen an Teil 1 der Studie mit den Fragebögen teil. So waren bei drei Patientinnen die Angaben zur Emesis und Nausea unvollständig und lagen nur für den Tag der Chemotherapie vor. Drei weitere Patientinnen machten nur Angaben zur Häufigkeit des Erbrechens. Dadurch konnten für den Bezug der gemessenen Werte zu Erbrechen und Übelkeit nur 17 bzw. 14 Patientinnen herangezogen werden. Die Messwerte aller 20 Patientinnen gingen jedoch ein in die Statistik der Veränderungen, die Chemotherapie auf den Stoffwechsel von Katecholaminen und 5-HIES bewirkte.

5.2.1 5-Hydroxyindolessigsäure

Was die Konzentrationen von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin anging, war mit Ausnahme von zwei Patientinnen ein deutlicher Anstieg der Werte vier Stunden vor bis zu sechs Stunden nach der Chemotherapie festzustellen. Der minimale Anstieg war 1,4-fach, der maximale Anstieg 5,5-fach. Im Durchschnitt war es ein Anstieg um das 2,7-Fache. Über die nächsten 13 Stunden fiel der Wert dann wieder bei 17 der 20 Patientinnen, und nach einem weiteren Tag wurden unabhängig von der

Antiemese bei 65% der Patientinnen ein Wert etwas niedriger als der Ausgangswert gemessen.

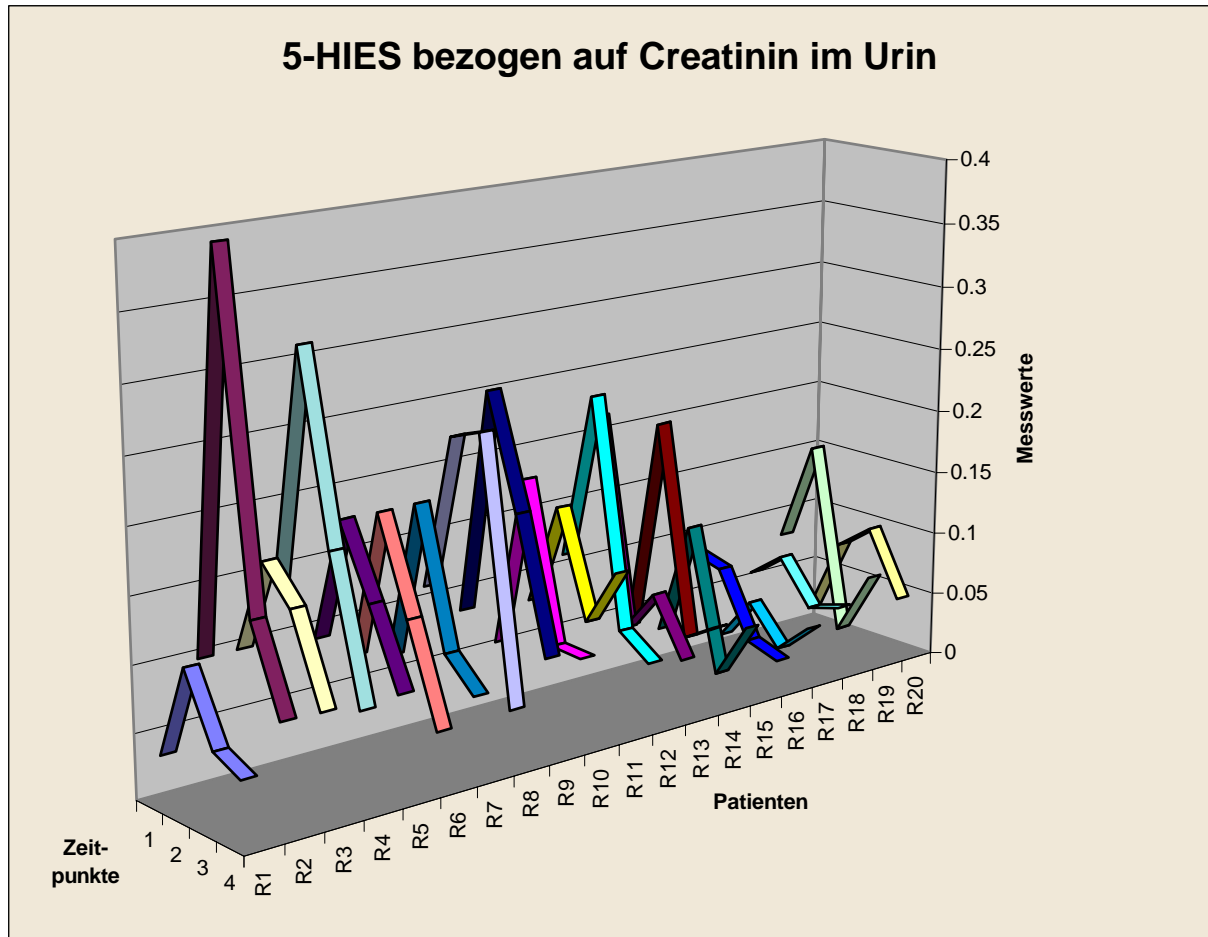


Abb. 12: Messungen von 5-HIES im Urin an 4 Zeitpunkten vor bis nach der Chemotherapie, Messungen bezogen auf Creatinin

Wenn man die Patientinnen mit geringem bzw. keinem Anstieg der Konzentrationen von 5-HIES vor Beginn der Chemotherapie bis zu sechs Stunden danach und die Patientinnen mit deutlichem Anstieg mit Hilfe des Medians in zwei Gruppen einteilte, ließ sich in der Häufigkeit bzw. Kontrolle von Erbrechen oder der Schwere von Übelkeit kein signifikanter Unterschied feststellen an den Tagen 1 – 3. Um diese Gruppen zu vergleichen, wurden die Angaben für keine und leichte Übelkeit zu

geringer Nausea und für mittelschwere und schwere Übelkeit zu starker Nausea zusammengefasst.

An Tag 2 zeigten zwar weniger Patientinnen mit einem deutlichen Anstieg der Konzentration von 5-HIES komplette Kontrolle von Erbrechen, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

5.2.2 Dopamin

Bei den Konzentrationen von Dopamin kam es im Gegensatz zu 5-HIES zwischen den Stunden vor der Chemotherapie bis zu sechs Stunden danach zu einem Abfall der Werte in 18 der 20 Fälle, wobei dieser teilweise nur gering war. Der minimale Abfall war um den Faktor 1,001, der maximale Abfall um den Faktor 3,32, und im Durchschnitt war es ein Abfall um das 1,63-Fache. Bis zum nächsten Messzeitpunkt (13 Stunden später) stiegen die Werte bei 17 Messungen wieder an. Dies alles passierte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie. An Tag 3, nach weiteren 24 Stunden, war die Dopamin-Konzentration in 16 Fällen niedriger als die Ausgangskonzentration.

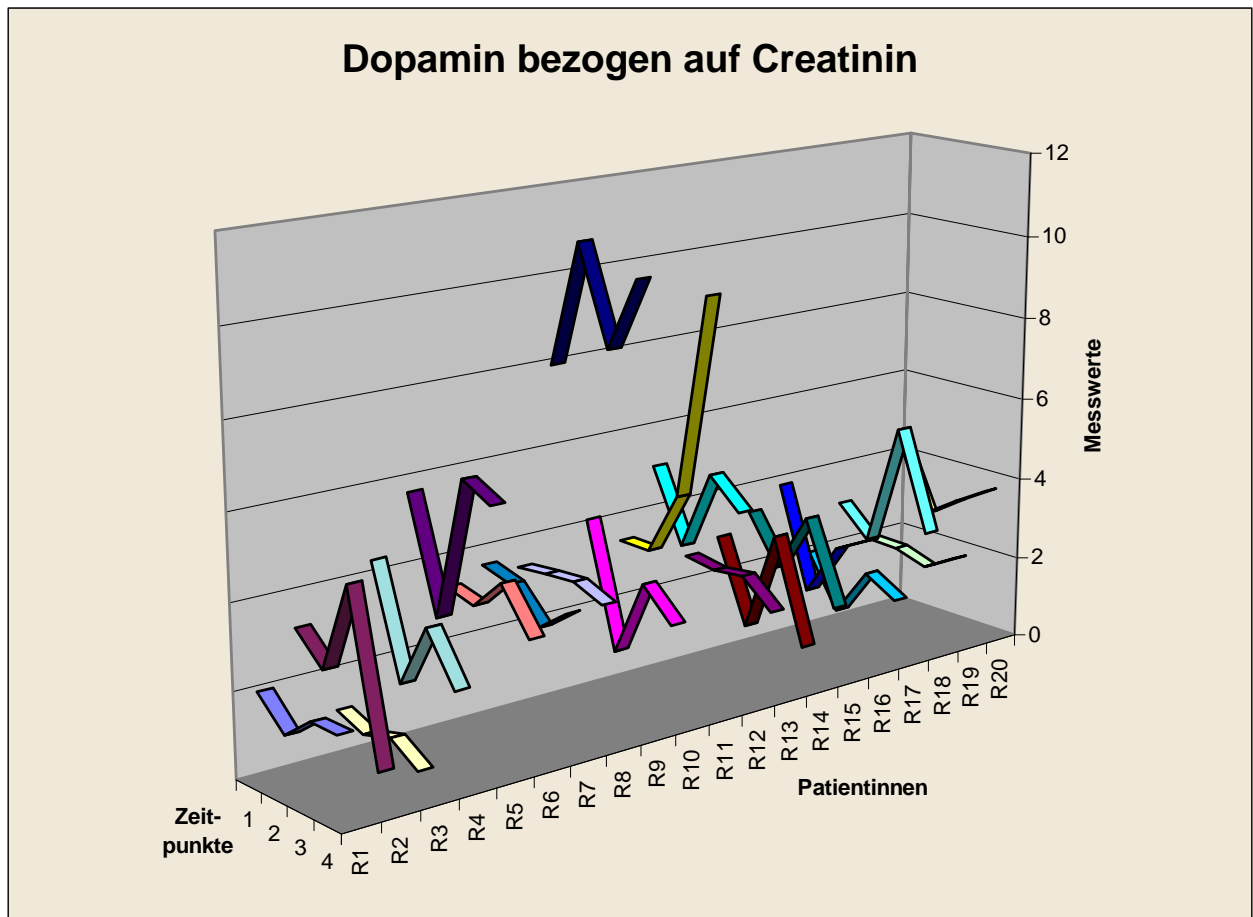


Abb. 13: Messungen von Dopamin im Urin an 4 Zeitpunkten vor bis nach der Chemotherapie, Messungen bezogen auf Creatinin

Auch hier war kein signifikanter Zusammenhang zu finden zwischen der Kontrolle von Emesis bzw. der Stärke von Nausea und den gemessenen Werten vor Beginn der Chemotherapie. Das gleiche galt im Falle eines geringen bzw. keinen Abfalls und eines deutlichen Abfalls der Dopamin-Konzentration in den ersten Stunden nach Chemotherapie.

5.2.3 Noradrenalin und Adrenalin

Weder bei den Konzentrationen von Noradrenalin noch von Adrenalin konnten ähnliche Verläufe eines Abfalls oder Anstiegs nach Verabreichung der

Chemotherapie festgestellt werden. Bei den Adrenalin-Konzentrationen waren drei “Ausreißer“ mit vereinzelt hohen Werten bei der zweiten Messung dabei. Diese korrelierten aber weder mit verstärkter Emesis noch mit vermehrten subjektiven Beschwerden dieser Patientinnen an den Tagen 1 – 3.

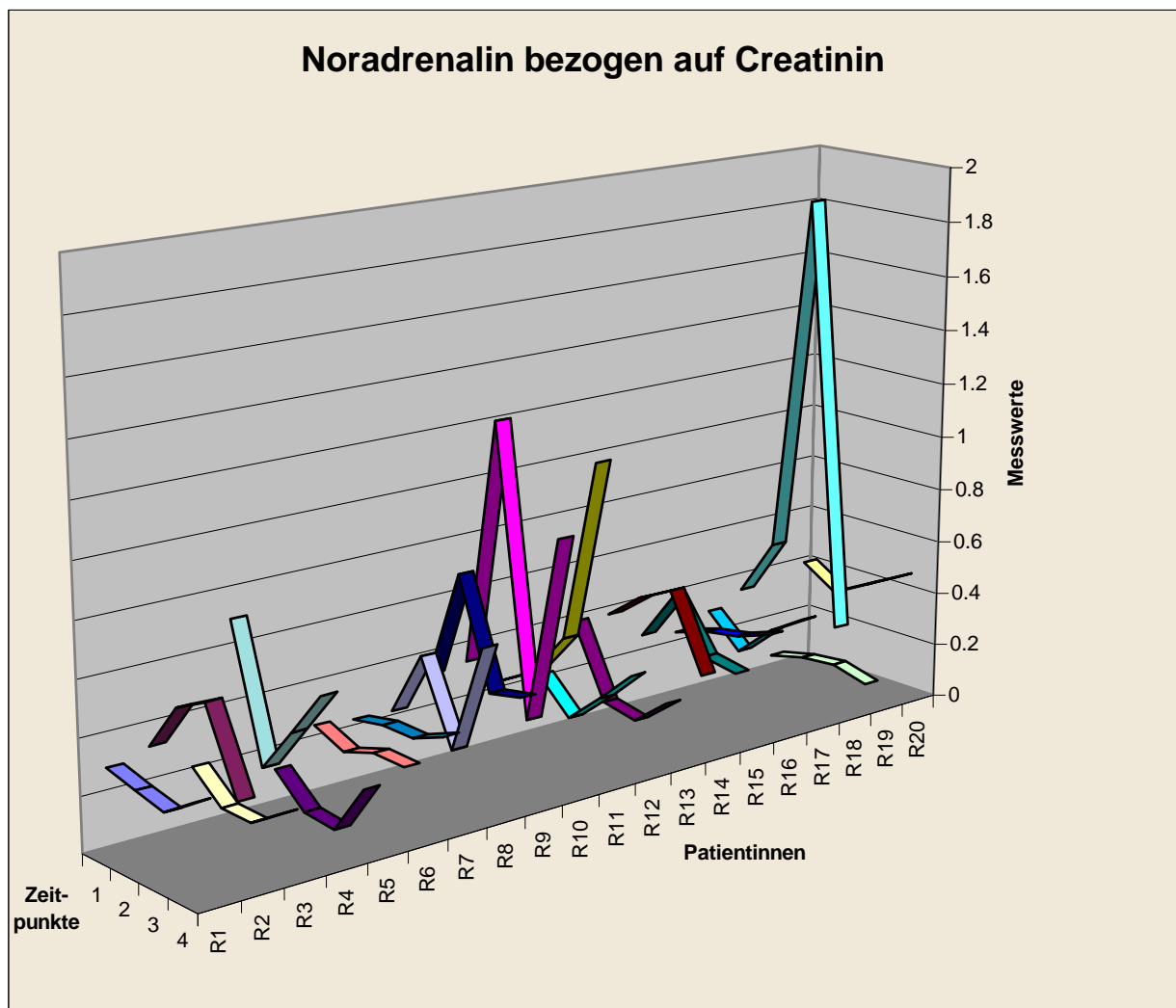


Abb. 14: Messungen von Noradrenalin im Urin an 4 Zeitpunkten vor bis nach der Chemotherapie, Messungen bezogen auf Creatinin

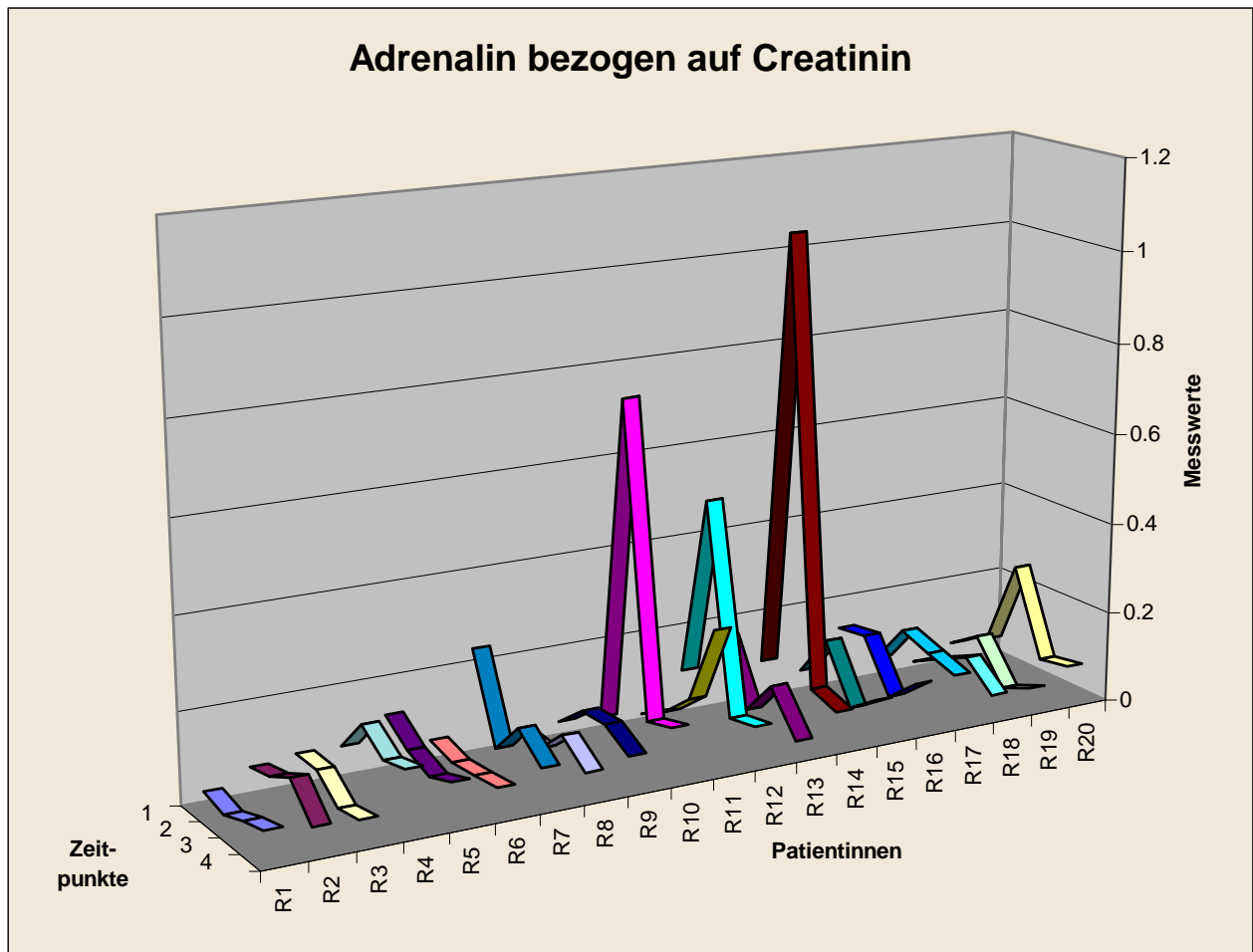


Abb. 15: Messungen von Adrenalin im Urin an 4 Zeitpunkten vor bis nach der Chemotherapie, Messungen bezogen auf Creatinin

Interessanterweise gingen niedrige Werte der Konzentration von Noradrenalin vor der Chemotherapie mit einem Trend zu starker Übelkeit in der akuten Phase einher. Dies war aber mit korrigiertem Chi-Quadrat-Test bei der geringen Anzahl von Messungen nicht signifikant ($p = 0,105$). Das Ergebnis spiegelte sich ähnlich wider in der Häufigkeit des Erbrechens, aber wiederum nicht signifikant.

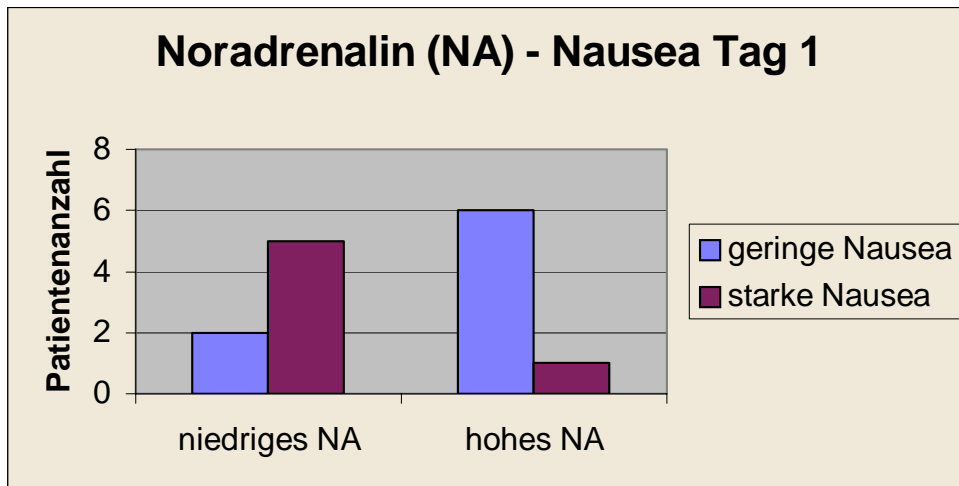


Abb. 16: Beziehung zwischen der Höhe der Noradrenalin-Konzentration vor Chemotherapie und Übelkeit an Tag 1

Der Trend war jedoch rückläufig in der verzögerten Phase, in der Übelkeit in den beiden Gruppen ausgeglichen war.

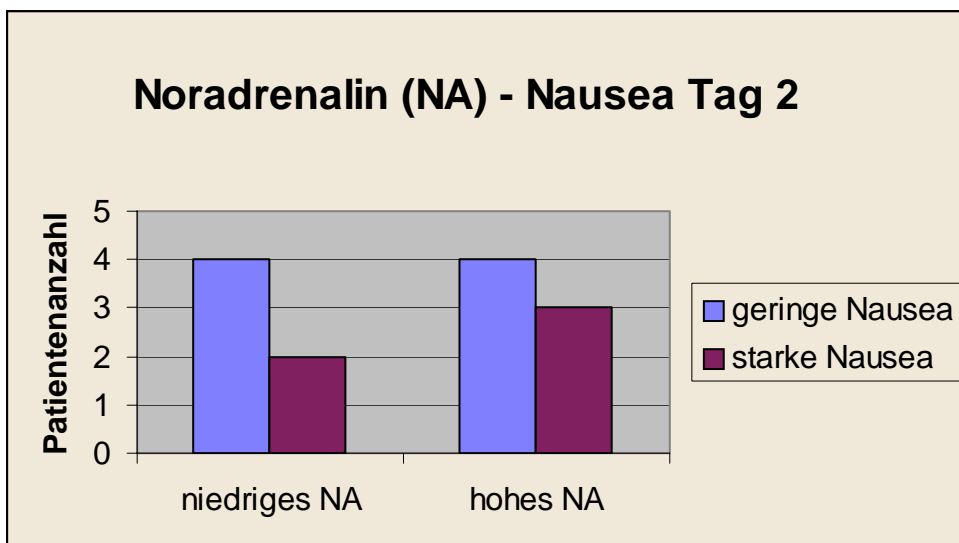


Abb. 17: Beziehung zwischen der Höhe der Noradrenalin-Konzentration vor Chemotherapie und Übelkeit an Tag 2

5.2.4 Cortisol

Alle Patientinnen erhielten 8 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie. Ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Cortisol-Werten und akuter bzw. verspäteter Emesis und Nausea konnte nicht festgestellt werden.

5.2.5 Korrelationen

Zwischen den Konzentrationen von 5-HIES, der einzelnen Katecholamine und den Cortisol-Werten konnten keine Korrelationen festgestellt werden, d. h. Patientinnen mit niedriger Adrenalin-Konzentration waren genauso in der Gruppe mit niedriger Noradrenalin-Konzentration wie in der mit hoher Noradrenalin-Konzentration vertreten und umgekehrt.

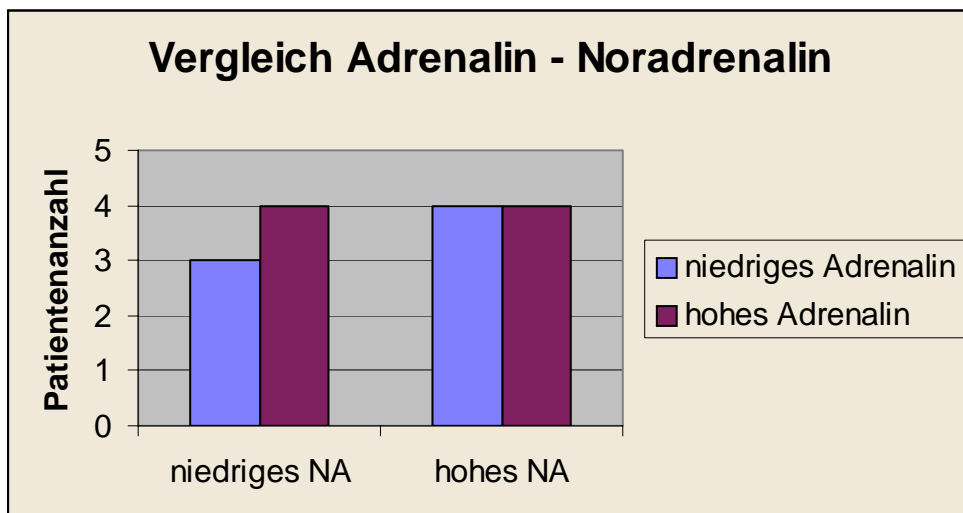


Abb. 18: Vergleich von Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen

Ein Trend zu Korrelationen bestand jedoch zwischen dem Anstieg der 5-HIES-Konzentrationen vor bis zu sechs Stunden nach Chemotherapie und den

Konzentrationen von Noradrenalin vor Beginn der Chemotherapie. Dabei waren 75% der Patientinnen mit einem geringen Anstieg von 5-HIES ebenso vertreten in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen Noradrenalin-Konzentrationen und umgekehrt für 71,4%. Der Zusammenhang war, wenn korrigiert nach YATES, nicht signifikant ($p = 0,200$) und auch nicht nach dem zweiseitigen exakten Test nach FISHER ($p = 0,100$).

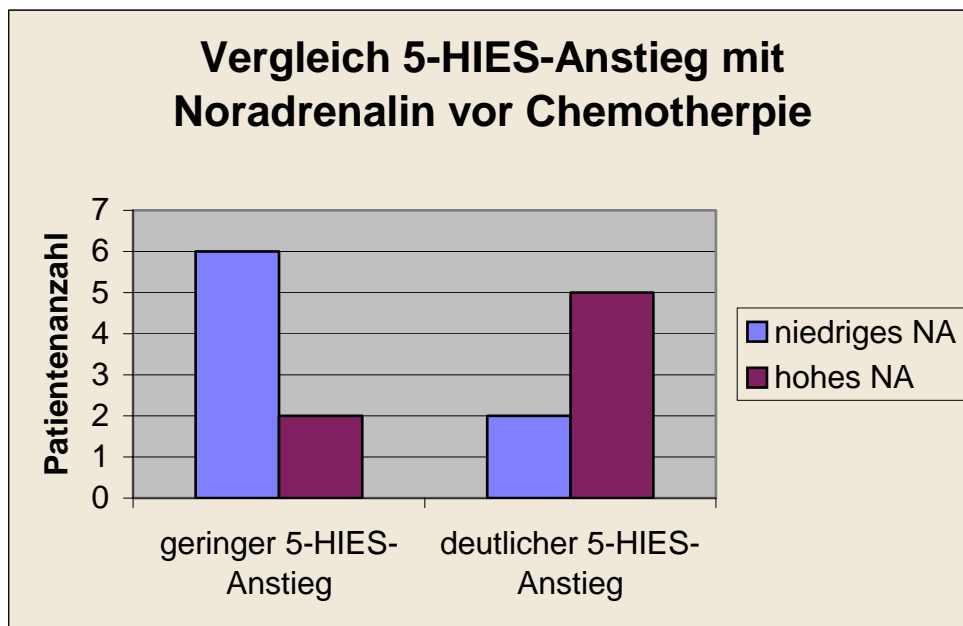


Abb. 19: Vergleich zwischen Höhe des 5-HIES-Anstiegs und Noradrenalin-Konzentrationen

Ein ähnlicher Zusammenhang bestand zwischen dem Anstieg der Konzentrationen von 5-HIES und dem Abfall der Dopamin-Konzentrationen vor bis sechs Stunden nach Chemotherapie, so dass Patientinnen mit einem geringen Anstieg von 5-HIES auch häufiger zu den Patientinnen mit einem geringen Abfall der Dopamin-Konzentrationen zählten. Allerdings bestand kein Zusammenhang zwischen Konzentrationen von Noradrenalin und Dopamin.

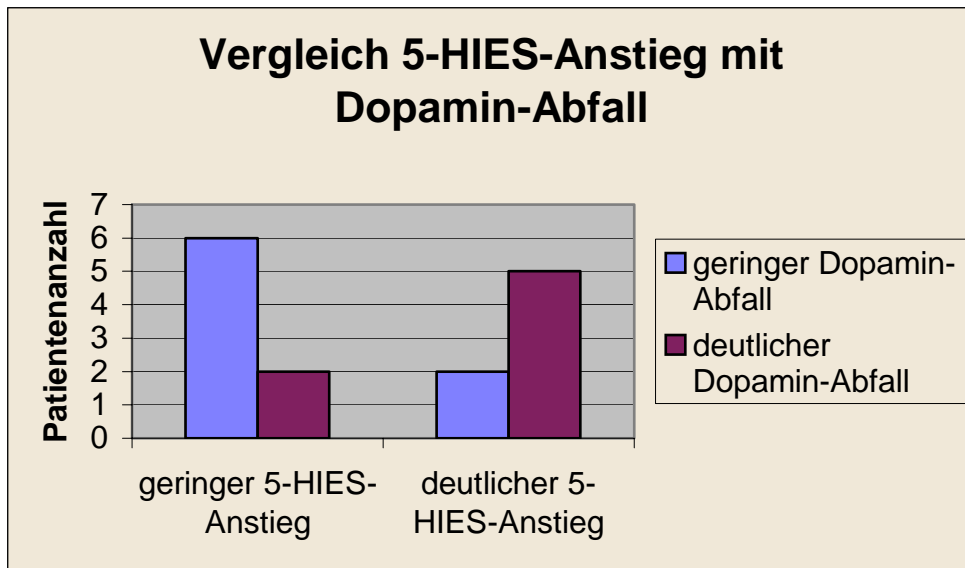


Abb. 20: Vergleich zwischen Höhe des Anstiegs von 5-HIES-Konzentrationen und Abfall der Dopamin-Konzentrationen

6 DISKUSSION

Ziel antiemetischer Therapie ist es, Übelkeit und Erbrechen vollständig zu verhindern. Durch den Fortschritt der Forschung über die letzten 20 Jahre konnte dieses Ziel für viele Patienten, die Chemotherapie oder Bestrahlung erhalten, erreicht werden, und über diesen Zeitraum hinweg hat sich die Kontrolle von Emesis stetig verbessert. Mit zunehmender Wirksamkeit antiemetischer Therapie hat auch deren Sicherheit und Verträglichkeit zugenommen. Trotz dieser positiven Entwicklung gibt es jedoch noch viele Patienten, die im Rahmen onkologischer Therapie mit Erbrechen und Übelkeit zu kämpfen haben. Allerdings scheint es, als ob sich das Problem in diesem Bereich verschoben hat. Gute Erfolge werden vor allem bei akutem Erbrechen erzielt, wobei auch das Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie zugenommen hat. Die Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase lässt dagegen immer noch zu wünschen übrig. Obwohl weniger intensiv als Übelkeit und Erbrechen in der akuten Phase – wenn unbehandelt –, empfinden viele Patienten die lange andauernde Symptomatik als sehr unangenehm (KRIS 1985) .

Weiterhin besteht Unklarheit, wenn es um die Ätiopathogenese von Nausea und Emesis in verzögerter Phase geht. Um dieses Phänomen zu erklären, wurden schon viele mögliche Ursachen vorgeschlagen, wie z.B. Hypomagnesiämie, Gastroparesis, Gastritis oder erhöhter intrakranieller Druck durch Entstehung eines Hirnödems (GRALLA 1996, MUSTACCHI 1997). Belegt werden konnten diese Theorien jedoch nicht.

Auch Tierversuche (RUDD and NAYLOR 1994, MILANO 1995) halfen nur bedingt weiter, da beispielsweise positive Ergebnisse bei Meerschweinchen (MILANO 1995) nicht mit den Ergebnissen klinischer Studien übereinstimmten.

Klarere Vorstellungen gibt es über einige Risikofaktoren, seit 1985 die erste prospektiv randomisierte Studie zu dieser Problematik durchgeführt wurde (KRIS 1985). So konnte wiederholt festgestellt werden, dass die Kontrolle verzögerter Emesis von der Kontrolle akuter Emesis abhängt (KRIS 1985, ROILA 1991, ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH = IGAR 1994) und damit auch die Risikofaktoren der akuten Emesis für verzögerte Emesis (Alter, weibliches Geschlecht, Art und Dosis der Chemotherapie) (KRIS 1985, ROILA 1991) gelten. In einer späteren Studie konnten jedoch nur die Interaktion zwischen akuter und verzögerter Emesis und die Dosis von Cisplatin als prognostische Faktoren für verzögertes Erbrechen bestätigt werden (IGAR 1994).

In den ersten Studien zu dieser Problematik (STRUM 1985, CLARK 1986, KRIS 1989 und ROILA 1991) wurde die beste Kontrolle mit der Kombination von Metoclopramid und Dexamethason erzielt, was in späteren Studien bestätigt wurde (MORENO 1992, IGAR 1997).

Viele Studien liegen auch über den Einsatz von Serotoninrezeptorantagonisten in der verzögerten Phase vor (DE MULDER 1990, ROILA 1990, MARTY 1990, KRIS 1992, GANDARA 1992, LEVITT 1993, KAIZER 1994, IGAR 1994, NAVARI 1995, GEBBIA 1995, IGAR 1995, GRALLA 1996, OSSI 1996, PATER 1997, MUSTACCHI 1997, IGAR 1997, SORBE 1998, SIGSGAARD 1999, IGAR 2000, SIMPSON 2000). Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht konsistent (s. Tabelle 4). Dies mag daran liegen, dass viele dieser Studien nicht nur im Hinblick auf verzögerte Symptomatik durchgeführt wurden; dennoch – einen so überzeugenden Erfolg der

Therapie mit Serotoninantagonisten wie in der akuten Phase zeigte sich in keiner der Studien.

Selbst die ersten nicht komparativen Studien (Phase II) erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. So erzielten 52% der Patienten bei ROILA et al. 1990 eine komplette Kontrolle von Emesis in der verzögerten Phase nach Gabe von Ondansetron über fünf Tage bei hochdosierter cisplatinhaltiger Chemotherapie, allerdings nur 15% der 20 Patienten in einer Studie durchgeführt von KRIS et al. 1992.

Bei einem Vergleich von Ondansetron und Placebo (GANDARA 1992) gab es den einzigen signifikanten Unterschied zugunsten von Ondansetron am dritten Tag nach Chemotherapie. Allerdings hatten die Patienten unterschiedliche akute Antiemese. Zwei weitere Studien, die Ondansetron mit Placebo verglichen, erbrachten hingegen eine signifikant bessere Kontrolle mit Ondansetron über die gesamte verzögerte Phase (KAIZER 1994, NAVARI 1995). Interessanterweise kam es bei den zwei Studien, die OSSI et al. 1996 in mehreren Zentren durchgeführt hatten, zu unterschiedlichen Ergebnissen beim Vergleich von Ondansetron mit oder ohne Dexamethason und Placebo. Beide Studien arbeiteten mit sehr großer Patientenzahl, der wesentliche Unterschied war die akute antiemetische Therapie. Die Studie, in der Ondansetron und Dexamethason in der akuten Phase verabreicht wurden, zeigte eine wesentlich bessere akute Kontrolle als die Studie mit nur Ondansetron für die akute Antiemese. Dabei wurden in der ersten Studie für die verzögerte Phase keine signifikanten Unterschiede zwischen Ondansetron mit oder ohne Dexamethason und Placebo festgestellt, was wiederum der Fall war in der letzteren Studie, wo die Ondansetron-Gruppe eine bessere Kontrolle von Emesis gegenüber der Placebo-Gruppe erzielte.

Studien, die Dopamin D2-Antagonisten mit 5-HT₃-Antagonisten jeweils mit oder ohne Corticosteroide in der Kontrolle von Emesis und Nausea verglichen, konnten meist

keine signifikanten Unterschiede über den gesamten Zeitraum der verzögerten Phase zugunsten der einen oder anderen Therapieform feststellen (DE MULDER 1990, MARTY 1990, LEVITT 1993, PASSALACQUA 1994, SANCHEZ 1994, MÜNSTEDT 1995, GEBBIA 1995, IGAR 1997).

Zu dem Effekt von Corticosteroiden, die nach Chemotherapie verabreicht werden, gibt es wiederum widersprüchliche Studien (KRIS 1989, OSSI 1996, GRIDELLI 1996, MÜNSTEDT 1998). Aber auch hier gibt es Vergleichsstudien zwischen Corticosteroiden allein und kombiniert mit 5-HT3-Antagonisten (IGAR 1995, PATER 1997, SORBE 1998 und IGAR 2000). Obwohl oft ein Trend zur besseren Kontrolle bei zusätzlicher Verabreichung von 5-HT3-Antagonisten bestand, erreichte dieser Unterschied meist keine Signifikanz. Interessant hierbei war bei SORBE et al. 1998 ein signifikant besseres Ergebnis mit Serotoninantagonisten in bezug auf Übelkeit wieder am dritten Tag nach Chemotherapie.

MUSTACCHI et al. stellten 1996 in Wien auf dem ESMO die Ergebnisse einer Studie vor (veröffentlicht 1997), mit der zum ersten Mal eine Kombination von Dopamin D2- und 5-HT3-Antagonisten als antiemetische Prophylaxe in der verzögerten Phase getestet wurde. Dabei wurden 105 Patienten, die hochemetogene Chemotherapie erhielten, über drei Zyklen hinweg in drei verschiedenen Therapiegruppen auf Kontrolle von verzögerter Nausea und Emesis hin verglichen. Für akute Antiemese wurde für alle Patienten Ondansetron und Dexamethason verabreicht. Tatsächlich war die Therapiegruppe mit der Kombination von Metoclopramid, Methylprednisolon und Ondansetron den anderen zwei Gruppen mit Metoclopramid allein bzw. Metoclopramid und Methylprednisolon in der Kontrolle von Emesis und Nausea überlegen. Dabei wurde der Unterschied deutlicher von Zyklus zu Zyklus mit abnehmender akuter und verzögerter Kontrolle in den letzteren zwei Therapiegruppen.

Die vorliegende Untersuchung sollte prüfen, inwiefern die Resultate der Studie von MUSTACCHI von den Corticosteroiden abhängen.

Für die verzögerte Antiemese wurden Alizaprid und Ondansetron verglichen mit Alizaprid und Placebo. Dexamethason wurde den Patientinnen dabei nur vor der Chemotherapie verabreicht, nachdem mehrere Studien keinen Effekt von Corticosteroiden in der verzögerten Phase belegen konnten (GRIDELLI 1996, MÜNSTEDT 1998). Auch ist das Risikopotential von Glucocorticoiden im Rahmen der Chemotherapie noch nicht geklärt. Seit Beendigung der vorliegenden Studie wurden jedoch Metaanalysen zu diesem Thema durchgeführt, die zu der Empfehlung geführt haben, Corticosteroide in der verzögerten Phase einzusetzen (Konferenz in PERUGIA 1998, GRALLA 1999, IOANNIDIS 2000).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten den deutlichen Vorteil einer Kombination von Dopamin D2-Antagonisten und 5-HT₃-Antagonisten nicht bestätigen. Betrachtet man die Kontrolle von Emesis und Nausea insgesamt an den Tagen 2 – 6, so sind 60% der Patientinnen in der Zofran-Gruppe ohne Erbrechen verglichen mit 47,6% in der Placebo-Gruppe und 45,5% bzw. 26,8% ohne Übelkeit. Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Allerdings ist der Trend deutlicher an den Tagen 3 und 4 (zweiter und dritter Tag nach Chemotherapie) zugunsten der Gruppe mit zusätzlichem Ondansetron mit kompletter Kontrolle von Emesis an Tag 3 von 86,4% bzw. 68,3% ($p = 0,068$) und von Nausea von 61,4% bzw. 48,8%. An Tag 4 sind 93% bzw. 82,9% der Patientinnen ohne Erbrechen und 74,4% bzw. 58,5% ohne Übelkeit ($p = 0,165$).

Die Tatsache, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen, wenn auch nicht signifikant, am ehesten an den Tagen 3 und 4 zu Tage treten, ist eine Beobachtung, die in vorherigen Studien mit Serotoninantagonisten in der verzögerten Phase schon gemacht wurde (GANDARA 1992, OSSI 1996, SORBE 1998). Dies könnte u.a.

daran liegen, dass die Serotonin-abhängige und Serotonin-unabhängige Phasen möglicherweise nicht nur in den ersten 24 Stunden nach Chemotherapie überlappen, wie bisher vermutet (CUBEDDU 1996), sondern auch bis zu drei Tagen nach Chemotherapie, was auch schon in einer früheren Studie in bezug auf Nausea erwähnt wurde (PETERSON 1996). Schließlich erfolgte die Festlegung des verzögerten Erbrechens als Erbrechen 24 Stunden nach Chemotherapie vollkommen willkürlich und wurde nie durch Studienergebnisse untermauert. Zumal noch ein anderer Trend bemerkenswert ist. So waren 90% der Patientinnen aus der Alizaprid/Placebo-Gruppe, die kein Erbrechen in der verzögerten Phase erfuhren, schon ohne Erbrechen in der akuten Phase, während dies nur für 70,4% in der Alizaprid/Ondansetron-Gruppe zutraf ($p = 0,154$). Ondansetron scheint daher möglicherweise zu einer besseren Kontrolle von verzögerter Emesis zu führen, wenn Patienten keine komplette Kontrolle in der akuten Phase erfuhren, was schon in früheren Studien mit dann signifikanten Unterschieden festgestellt wurde (OSSI 1996, IGAR 1997). Noch eine weitere Studie wies darauf hin, dass ein Antagonismus an den Serotonin₃-Rezeptoren auch in der verzögerten Phase eine Rolle spielen könnte. So wurde 1994 in Italien eine Studie über prognostische Faktoren für das Auftreten verzögerten Erbrechens durchgeführt (IGAR 1994). Dabei wurden für die akute Antiemese entweder Ondansetron oder Metoclopramid verabreicht, jeweils kombiniert mit Dexamethason, und für die verzögerte Antiemese Metoclopramid und Dexamethason für alle Patienten. Patienten, die eine hochdosierte Cisplatin-Therapie erhielten und nicht ohne Erbrechen waren in der akuten Phase, hatten eine signifikant schlechtere Kontrolle in der verzögerten Phase, wenn sie kein Ondansetron vor der Chemotherapie erhalten hatten. In dieser Studie, die über drei Chemotherapie-Zyklen ging, sowie in zwei anderen Studien (MUSTACCHI 1997, DE WIT 1998), wurde übrigens auch eine Interaktion zwischen Kontrolle von Nausea und

Emesis in der verzögerten Phase und der akuten Phase des darauffolgenden Zyklus festgestellt. So wurde die akute Kontrolle nach mehreren Zyklen schlechter, wenn die verzögerte Kontrolle im vorhergehenden Zyklus nicht gut war.

Um auf die eigenen Ergebnisse zurückzukommen, so ließ sich außerdem beobachten, dass die Gruppe mit zusätzlichem Ondansetron signifikant besser abschnitt in bezug auf die Nahrungsaufnahme an den Tagen 2 und 3 ($p = 0,047$ und $p = 0,008$). Dabei bestanden keine Unterschiede vor Randomisierung. Insgesamt war Ondansetron sehr gut verträglich mit, korrigiert nach Bonferoni, keinen Unterschieden zwischen den zwei Gruppen bei den subjektiven Beschwerden über die Tage 2 – 6.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zumindest ein Trend zu besserer Kontrolle von Erbrechen und Übelkeit mit der Kombination von 5-HT₃-Antagonisten und Dopamin D₂-Antagonisten in der verzögerten Antiemese erzielt werden konnte. Allerdings sind die Daten nicht so überzeugend, dass eine Therapieempfehlung zu rechtfertigen wäre.

Weiterhin bleibt außerdem das Problem der Nausea bestehen (HERRSTEDT 2001). Die Kontrolle von Übelkeit ist grundsätzlich schlechter als die von Erbrechen. So erlitten insgesamt 63,5% der Patientinnen in der vorliegenden Studie Übelkeit eines gewissen Grades in der verzögerten Phase. Dies spiegelte sich in den meisten Studien wider. Auch die Tatsache, dass Emesis in der akuten Phase mit 5-HT₃-Antagonisten recht gut kontrolliert werden konnte (56,2% aller Patientinnen in dieser Studie), Nausea aber weniger (38,2%), legt eine, zumindest teilweise, andere Pathophysiologie für Übelkeit nahe (ANDREWS 1998).

Wie schon zuvor erwähnt, sind einige Studien durchgeführt worden über einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen endogenen Katecholaminen und

Erbrechen bzw. Übelkeit in der verzögerten Phase (ANDREWS 1988, LESLIE & REYNOLDS 1993, FREDRIKSON 1994). FREDRIKSON et al. haben dabei erhöhtes endogenes Noradrenalin vor Beginn der Chemotherapie mit stärkerer verzögerter Übelkeit assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Insgesamt gab es keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Messungen von Cortisol, den Konzentrationen von Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und 5-HIES und der Inzidenz verzögerter Emesis oder Nausea. Beachtet werden muss dabei, dass in den Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen Cortisol vor der Chemotherapie und der Inzidenz von Übelkeit oder Erbrechen meist in der akuten Phase festgestellt wurde, im Gegensatz zu dieser Studie, für die antiemetische Prophylaxe kein Dexamethason verabreicht wurde (FREDRIKSON 1992, HURSTI 1993). Ähnliches gilt für Studien, die die Intensität von Emesis als proportional zur Höhe des Anstiegs von 5-HIES im Verlauf der ersten Stunden nach Chemotherapie beschrieben (BARNES 1990, CUBEDDU 1992, DU BOIS 1992). Bei den genannten Studien wurden keine 5-HT₃-Antagonisten für die akute Antiemese eingesetzt. Da Serotoninantagonisten allerdings keinen Effekt auf die Freisetzung von Serotonin haben (CUBEDDU 1996), ist der in den oben erwähnten Studien beschriebene Anstieg von 5-HIES im Urin in den ersten Stunden nach Chemotherapie auch hier bestätigt worden. Und obwohl es weder für Noradrenalin noch für Adrenalin ähnliche Verläufe gab, war es interessant zu sehen, dass bei 75% der Patientinnen mit geringem Anstieg von 5-HIES niedrige Werte von Noradrenalin-Konzentrationen vor der Gabe von Cisplatin festgestellt wurden ($p = 0,100$ nach FISHER). Dies könnte tatsächlich darauf hinweisen, wie FREDRIKSON et al. 1994 schon spekuliert haben, dass endogenes Noradrenalin die Freisetzung von Serotonin stimuliert.

Erwähnenswert ist außerdem der Abfall von Dopamin-Konzentrationen im Urin vor bis zu sechs Stunden nach Chemotherapie. Da es in 18 der 20 Fälle dazu kam, schien er beeinflusst zu sein durch die Chemotherapie. Dennoch konnte kein Zusammenhang mit verzögerter Emesis und Nausea festgestellt werden. Ob diese Beobachtung im Rahmen der Pathophysiologie dieses Problems bedeutsam ist, ist daher fraglich.

Dass Serotonin und Dopamin miteinander interagieren, ist eher unwahrscheinlich, wenn man die bestehenden Theorien zur Serotoninausschüttung bedenkt. Allerdings könnte es parallel zu einem zytostatikabedingten Abfall von Dopamin kommen.

Klinisch ist er sicherlich nicht relevant für die akute Phase, was Erbrechen und Übelkeit angeht, nachdem schon sehr früh festgestellt wurde, dass Metoclopramid hierbei nicht über den Dopamin D2-Antagonismus, sondern in hoher Dosierung über den 5-HT₃-Antagonismus wirkt (DRECHSLER 1995, FOZARD 1978). Andererseits konnte für die verzögerte Phase kein Zusammenhang zwischen Dopamin und Emesis oder Nausea festgestellt werden.

Tatsächlich konnten die Messungen der Katecholamine im Urin nicht weiter zum Verständnis dieses Phänomens beitragen. Dafür bedarf es sicherlich noch weiterer Studien.

In der Zwischenzeit gibt es jedoch auch eine neue Entwicklung auf dem Gebiet der Antiemese mit ersten klinischen Studien über NK1-Antagonisten (KRIS 1997, HESKETH 1999, NAVARI 1999, COCQUYT 2001 und CAMPOS 2001).

Gemeinsame Erkenntnisse dieser Studien ergaben noch eine weitere Verbesserung der Kontrolle akuter Emesis, wenn die NK1-Antagonisten zusätzlich zur Standardtherapie von 5-HT₃-Antagonisten und Corticosteroiden verabreicht wurden. Dabei waren sie 5-HT₃-Antagonisten in der akuten Phase allerdings nicht überlegen.

Zudem wurden signifikant bessere Ergebnisse auch in der Therapie verzögerter Emesis erzielt selbst bei schlechterer Kontrolle von akuter Emesis (COCQUYT 2001, CAMPOS 2001). Die Ergebnisse bei Nausea waren jedoch längst nicht so überzeugend.

Dass NK1-Antagonisten in Tierversuchen Erbrechen verschiedenster emetischer Stimuli unterdrückten (BOUNTRA 1993, WATSON 1995, TATTERSALL 1994), spricht, ebenso wie die Tatsache der begrenzten Wirksamkeit auf Übelkeit, für die Vermutung, dass sie direkt in den Brechreflex eingreifen. In diesem Fall wären NK1-Antagonisten ein Schritt in die richtige Richtung beim Problem der antiemetischen Therapie, weniger hilfreich allerdings beim Verständnis der Pathophysiologie von Nausea und Emesis in der verzögerten Phase.

Abgesehen von den recht vielversprechenden NK1-Antagonisten, gibt es auch erste Studien zur Testung von Medikamenten, die an den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT₄- und Dopamin D₃-Rezeptoren wirken, und möglicherweise neue Potentiale als Antiemetika aufweisen (YAMAKUNI 2000, HERRSTEDT 2001).

Studie	Medikation 1	Medikation 2	Medikation 3
DE MULDER et al. 1990	5-HT3 -	Meto +	
MARTY et al. 1990	5-HT3 +/-	Meto +/-	
GANDARA et al. 1992	5-HT3 +/- (Tag 3 +)	Placebo +/-	
LEVITT et al. 1993	5-HT3 +/-	Meto + Dexa +/-	
KAIZER et al. 1994	5-HT3 +	Dexa -	
PASSALACQUA et al. 1994	5-HT3 + ACTH +/-	Meto + ACTH +/-	
SANCHEZ et al. 1994	5-HT3 + Dexa +/-	Meto + Dexa +/-	
NAVARI et al. 1995	5-HT3 +	Placebo -	
GEBBIA et al. 1995	5-HT3 -	5-HT3 + Methyl +/-	Meto + Methyl +
MÜNSTEDT et al. 1995	5-HT3 +/-	Ali +/-	
OSSI et al. 1996 – Studie 1	5-HT3 +	Placebo -	
OSSI et al. 1996 – Studie 2	5-HT3 +/-	5-HT3 + Dexa +/-	Placebo +/-
MUSTACCHI et al. 1997	5-HT3 + Meto + Methyl +	Meto + Methyl -	Meto -
PATER et al. 1997	5-HT3 + Dexa +/-	Dexa +/-	
IGAR 1997	5-HT3 + Dexa +/-	Meto+ Dexa +/-	
SORBE et al. 1998	5-HT3 +/- (Tag 3 +)	Dexa + Placebo +/-	
IGAR 2000	5-HT3 +/-	Dexa +/-	Placebo -

Tab. 4: Überblick über die Studien zu verzögerter Nausea und Emesis, die 5-HT3-Antagonisten mit anderen Antiemetika verglichen haben

5-HT3 = 5-HT3-Antagonisten
 Meto = Metoclopramid
 Dexa = Dexamethason
 ACTH = Adrenocorticotropes Hormon
 Methyl = Methylprednisolon

+ = bessere Behandlung
 +/- = kein Unterschied
 - = schlechtere Behandlung

7 ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden 89 Chemotherapiezyklen von Patientinnen mit histologisch gesichertem Ovarial- bzw. Tubenkarzinom in der Universitätsfrauenklinik Gießen anhand subjektiver und objektiver Parameter hinsichtlich des Auftretens von verzögerter Nausea und Emesis untersucht. Für die akute Antiemese erhielten sie alle Ondansetron und Dexamethason und wurden nach 24 Stunden randomisiert zu den beiden Therapiegruppen Alizaprid und Ondansetron bzw. Alizaprid und Placebo.

Es sollte eine mögliche Effektivitätssteigerung bzw. die tatsächliche Wirksamkeit der antiemetischen Therapie in der verzögerten Phase mit dem Zusatz von Ondansetron zu Alizaprid aufgezeigt werden.

Außerdem wurden an 20 Patientinnen Messungen von Katecholamin- und 5-HIES-Konzentrationen im Urin zu vier verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen, anhand derer der Pathomechanismus des verzögerten Erbrechens näher erforscht werden sollte.

Im Hinblick auf subjektive Beschwerden konnten nach Durchführung einer Bonferoni-Korrektur keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in der verzögerten Phase aufgewiesen werden. Die Nahrungsaufnahme war jedoch signifikant besser in der Alizaprid/Ondansetron-Gruppe an Tag 3.

Hinsichtlich der objektiven Beschwerden von Nausea und Emesis gab es allerdings nur Trends zugunsten der Alizaprid/Ondansetron-Gruppe an den Tagen 3 und 4. Eine Effektivitätssteigerung mit der Kombination von Alizaprid und Ondansetron verglichen zu Alizaprid allein konnte damit jedoch nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser Trends lässt sich evtl. schließen, dass Patienten mit schlechter Kontrolle der akuten Emesis möglicherweise von einer Fortsetzung der 5-HT₃-Antagonisten-Therapie in der verzögerten Phase profitieren.

Was schließlich die Urinuntersuchungen anging, ließ sich kein klarer Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der einzelnen Katecholamine oder von 5-HIES bzw. Serotonin und der Inzidenz von verzögerter Nausea und Emesis aufweisen. Der bereits mehrfach aufgezeigte 5-HIES-Anstieg im Rahmen cisplatinhaltiger Chemotherapie konnte auch in dieser Studie bestätigt werden, und außerdem kam es zu einem geringen Abfall an Dopamin-Konzentrationen nach Verabreichung von Chemotherapie, wobei letzteres von fraglicher Bedeutung für die Erklärung von Zytostatika-induzierter Nausea und Emesis ist.

8 LITERATURVERZEICHNIS

ANDREWS, P.L.R.; BHANDARI, P.B.; DAVIS, C.J.:
Neuropharmacology of emesis induced by anticancer therapy.
Trends in Pharmacological Sciences 9; 334 – 341, 1988

ANDREWS, P.L.R.; DAVIS, C.J.; BINGHAM, S. et al.:
The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: Pathways, pharmacology
and plasticity.
Canadian Journal of Physiological Pharmacology 68, 325 – 345, 1990

ANDREWS, P.L.R.; NAYLOR, R.J.; JOSS, R.A.:
Neuropharmacology of emesis and its relevance to anti-emetic therapy
Support Care Cancer 6; 197 – 203; 1998

ANTIEMETIC SUBCOMMITTEE OF THE MULTINATIONAL ASSOCIATION OF
SUPPORTIVE CARE IN CANCER (MASCC):
Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of Perugia
Consensus Conference.
Annals of Oncology 9; 811 – 819, 1998

BARNES, N.M.; GE, J.; JONES, W.G.:
Cisplatin-induced emesis: Preliminary results indicative of changes in plasma levels
of 5-hydroxytryptamine.
British Journal of Cancer 62; 862 – 864, 1990

BELESLIN D.B.; STRBAC, M.:
Noradrenaline-induced emesis: Alpha2-adrenoceptor mediation in the area postrema.
Neuropharmacology 26; 1157 – 1165, 1987

BELESLIN, D.B.:
Neurotransmitter receptor subtypes related to vomiting.
In: BIANCI, A.L.; GRELOT, L.; MILLER, A.D. et al. (eds.):
John Libbey Eurotext 11 – 18, London, 1992

BLACKWELL, C.P.; HARDING, S.M.:
The clinical pharmacology of ondansetron.
European Journal of Cancer 25 (1); S21 – 24, 1989

BLEIBERG, H.:
A new class of antiemetics: The NK-1 receptor antagonists.
Current Opinion in Oncology 12 (4); 284 – 288, 2000

BOUNTRA, C.; BUNCE, K.; DALE, T. et al.:
Anti-emetic profile of a non-peptide neurokinin NK-1 receptor antagonist CP-99,994
in ferrets.
European Journal of Pharmacology 249; R3 – R4, 1993

CAMPOS, D.; PEREIRA, J.R.; REINHARDT, R.R. 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.
Journal of Clinical Oncology 19 (6); 1759 – 1767, 2001

CLARK, R.A.; KRIS, M.G.; TYSON, L.B. et al. :
Antiemetic trials to control delayed vomiting following high-dose cisplatin.
Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 5; 257, 1986 (abstract # 1005)

COCQUYT, V.; VAN BELLE, S.; REINHARDT, R.R. 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.
European Journal of Cancer 37; 835 – 842, 2001

COSTALL, B.; DOMENEY, A.M.; TATTERSALL, F.D.:
5-Hydroxytryptamine M-receptor antagonism to prevent cisplatin-induced emesis.
Neuropharmacology 25; 959, 1986

CUBEDDU, L.X.; HOFFMANN, I.S.; FUENMAYOR, N.T.; FINN, A.L.:
Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting.
New England Journal of Medicine 322; 810 – 816, 1990

CUBEDDU, L.X.; HOFFMANN, I.S.; FUENMAYOR, N.T.; MALAVE, J.J.:
Changes in serotonin metabolism in cancer patients: Its relationship to nausea and vomiting induced by chemotherapy drugs.
British Journal of Cancer 66; 198 – 203, 1992

CUBEDDU, L.X.; O'CONNOR, D.T.; HOFFMANN, I.; PALMER, R.J.:
Plasma chromogranin A marks emesis and serotonin release associated with dacarbazine and nitrogen mustard but not with cyclophosphamide-based chemotherapies.
British Journal of Cancer 72; 1033 – 1038, 1995

CUBEDDU, L.X.:
Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients
Oncology 53 (1); 18 – 25, 1996

CUNNINGHAM, D.; POPLE, A.; GRAZET, J.C. et al.:
Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR 38032F, a selective 5-HT₃ receptor antagonist.
Lancet 1; 1461 – 1463; 1987

DE HAES, J.C.J.M.; VAN CLIPPENBERG, F.C.E.:
Measuring psychological and physical distress in cancer patients: Structure and application of the ROTTERDAM SYMPTOM CHECKLIST.
British Journal of Cancer 62; 1034 – 1038, 1990

DE MULDER, P.; SEYNAEVE, C.; VERMORKEN, J.B. et al.:
Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting.
Annals of Internal Medicine 113; 834 – 840; 1990

DE WIT, R. VAN DEN BERG, H. ; BURGHOUTS, J. et al.:
Initial high antiemetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles.
British Journal of Cancer 77 (9); 1487 – 1491, 1998

DRECHSLER, S.; BAUER, R.:
5-HT₃-Rezeptorantagonisten.
Arzneimitteltherapie 13 (8), 1995

DROSS, K.:
Theoretische Überlegungen und tierexperimentelle Untersuchungen über antiemetische Benzamide und ihre zentralen Nebenwirkungen.
In: NIEDERLE, N.; MANEGOLD, C.H.:
Erkenntnisse und Erfahrungen mit Vergentan.
Zuckschwert 44 – 52; München, 1984

DU BOIS, A.; MEERPOHL, H.G.; SIEBERT, C. et al:
Excretion patterns of 5-HIAA under platinum based chemotherapy: The role of 5-HT in drug-induced emesis.
Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 11; 318, 1992 (abstract # 1322)

DU BOIS, A.; VACH, W. ; KIECHLE, M. et al. :
Pathophysiology, severity, pattern and risk factors for carboplatin-induced emesis.
Oncology 53 (1); 46 – 50, 1996

FALLOWFIELD, L.:
Quality of life in cancer patients and the impact of nausea and vomiting.
7th European Conference of Clinical Oncology and Cancer Nursing, Jerusalem, 10 – 16, 1993

FOZARD, J.R.; MOBAROK, A.:
Receptors for 5-hydroxytryptamine on the sympathetic nerves of the rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology 301; 223 – 235, 1978

FREDRIKSON, M.; HURSTI, T.; FÜRST, C.J. et al.:
Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion.
British Journal of Cancer 65; 779 – 780, 1992

FREDRIKSON, M.; HURSTI, T.J.; STEINECK, G. et al.:
Delayed chemotherapy-induced nausea is augmented by high levels of endogenous noradrenaline.
British Journal of Cancer 70; 642 – 645, 1994

FUKUDA, H.; NAKAMURA, E.; KOGA, T. et al.:
The site of the anti-emetic action of tachykinin NK-1 receptor antagonists may exist in the medullary area adjacent to the semicompact part of the nucleus ambiguus.
Brain Research 818; 439 – 449, 1999

GANDARA, D.R.; HARVEY, W.H.; MONAGHAN, G.G. et al.:
The delayed-emesis syndrome from cisplatin: Phase III evaluation of ondansetron versus placebo.
Seminar of Oncology 19; 67 – 71, 1992

GEBBIA, V.; TESTA, A.; VALENZA, R. et al.:
Oral granisetron with or without methylprednisolone versus metoclopramide plus methylprednisolone in the management of delayed nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy.
Cancer 76; 1821 – 1828, 1995

GRAHAME-SMITH, D.G.:
The multiple causes of vomiting: Is there a common mechanism?
In: DAVIS, C.J.; LAKE-BAKAAR G.L.; GRAHAME-SMITH, D.J.:
Nausea and vomiting: mechanisms and treatment, 1 – 8, Springer, 1986

GRALLA, R.J.; ITRI, L.M.; PISKO, S.E.:
Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting
New England Journal of Medicine 305; 905 – 909, 1981

GRALLA, R.J.:
An outline of anti-emetic treatment.
European Journal of Cancer and Clinical Oncology 25; 7 – 11, 1989

GRALLA, R.J.; RITTENBERG, C. et al.:
Cisplatin and emesis: Aspects of treatment and a new trial for delayed emesis using oral dexamethasone plus ondansetron beginning at 16 hours after cisplatin.
Oncology 53 (1); 86 – 91, 1996

GRALLA, R.J. OSOBA, D.; KRIS, M.G. et al.:
Recommendations for the use of antiemetics : Evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology.
Journal of Clinical Oncology 17 (9); 2971 – 2974, 1999

GRIDELLI, C.; IANNIELLO, G.P.; AMBROSINI, G. et al.:
Ondansetron vs. ondansetron plus dexamethasone in the prophylaxis of delayed emesis over three courses of cisplatin chemotherapy. Results of a double-blind randomised study.
Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 15; 545, 1996 (abstract)

HAINSWORTH, J.; HARVEY, W.; PENDERGRASS, K. et al.:
A single-blind comparison of intravenous ondansetron, a selective serotonin antagonist, with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin chemotherapy.
Journal of Clinical Oncology 9; 713 – 715, 1991

- HERRSTEDT, J.:
Potential new agents in the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced emesis.
European Journal of Cancer 37; 823 – 825, 2001
- HESKETH, P.J.; KRIS, M.G.; GRUNBERG, S.M. et al.
Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy.
Journal of Clinical Oncology 15 (1); 103 – 109, 1997
- HESKETH, P.J.; GRALLA, R.J.; WEBB, R.T. et al.:
Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis.
Journal of Clinical Oncology 17 (6); 338 – 343, 1999
- HIGGINS, G.A.; KILPATRICK, G.J.; BUNCE, K.T. et al.:
5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret.
British Journal of Pharmacology 97; 247 – 255, 1989
- HOLZER-PETSCHE, U.:
Tachykinin receptors in gastrointestinal motility.
Regular Peptides 57; 19 – 42, 1995
- HOMESLEY, H.D.; GAINEY, J.M.; JOBSON, V.W.; et al.:
Double-blind placebo-controlled study of metoclopramide.
New England Journal of Medicine 307; 250, 1982 (letter)
- HURSTI, T.; FREDRIKSON, M.; STEINECK, G. et al.:
Endogenous cortisol exerts antiemetic efficacy similar to that of exogenous corticosteroids.
British Journal of Cancer 68; 112 – 114, 1993
- IOANNIDIS, J.P.; HESKETH, P.J.; LAU, J.:
Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomised evidence.
Journal of Clinical Oncology 18 (19); 3409 – 3422, 2000
- ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH:
Cisplatin-induced delayed emesis: Pattern and prognostic factors during three subsequent cycles.
Annals of Oncology 5; 585 – 589, 1994
- ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH:
Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer.
New England Journal of Medicine 332; 1 – 5, 1995
- ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH:
Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis.
Journal of Clinical Oncology 15; 124 – 130, 1997

ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH:

Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy.

New England Journal of Medicine 342 (21); 1554 – 1559, 2000

JOSS, R.A.; RICHNER, J.; BRUNNER, K.W. et al.:

BRL 43694, a novel antiemetic to prevent nausea and vomiting induced by chemotherapy.

Journal of the National Cancer Institute 80; 1340 – 1341, 1988

KAIZER, L.; WARR, D.; HOSKINS, D. et al.:

Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: A phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

Journal of Clinical Oncology 12; 1050 – 1057, 1994

KRIS, M.G.; GRALLA, R.J.; CLARK, R.A. et al.:

Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin.

Journal of Clinical Oncology 3; 1379 – 1384, 1985

KRIS, M.G.; GRALLA, R.J.; TYSON, L.B. et al.:

Controlling delayed vomiting : Double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin.

Journal of Clinical Oncology 7; 108 – 114, 1989

KRIS, M.G.; TYSON, L.B.; CLARK, R.A. et al.:

Oral ondansetron for the control of delayed emesis after cisplatin : A report of a phase II study and a review of completed trials to manage delayed emesis.

Cancer 70; 1012 – 1016, 1992

KRIS, M.G.; RADFORD, J.; PIZZO, B.A. et al.:

Control of emesis following cisplatin by CP-122,721, a selective NK-1 receptor antagonist.

Journal of the National Cancer Institute 89; 817 – 818, 1997

KUTZ, K.:

Pharmacology, toxicology and human pharmacokinetics of tropisetron.

Annals of Oncology 4 (3); S15 – 18, 1993

LEIBUNDGUT, U.; LANCRANJAN, I.:

First results with ICS 205-930 (5-HT₃ receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis.

Lancet 1; 1198, 1987

LESLIE, R.A.; REYNOLDS, D.J.M.:

Neurotransmitters and receptors in emetic pathway.

In: ANDREWS, P.L.R., SANGER, G.J. et al. (eds.):

Emesis in anti-cancer therapy, mechanisms and treatment.

Chapman & Hall 91 – 112; London, 1993

LEVITT, M.; WARR, D.; YELLE, L. et al.:

Ondansetron compared with dexamethasone and metoclopramide as antiemetics in the chemotherapy of breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil.

New England Journal of Medicine 328; 1081 – 1084, 1993

LINDLEY, C.; BLOWER, P.:

Oral Serotonin type 3-receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced emesis.

American Journal of Health-System Pharmacy 57 (18); 1685 – 1697, 2000

MANEGOLD, C.; ABEL, U.; FRITZE, D. et al.:

Der Einfluss von Alizaprid (Vergentan) auf das Cisplatin-induzierte Erbrechen.

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 89; 1045 – 1047, 1983

MARTIN, M.:

The severity and pattern of emesis following different cytotoxic agents.

Oncology 53 (1); 26 – 31, 1996

MARTY, M.; PUILLART, P.; SCHOLL, S. et al.:

Comparison of the 5-hydroxytryptamine 3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis.

New England Journal of Medicine 322; 816 – 821, 1990

MATSUKI, N.; NAKAJIMA, S.; SAITO, H.:

The role of free radicals and nitric oxide in the induction of emesis.

In: REYNOLDS, D.J.M.; ANDREWS, P.L.R.; DAVIS, C.J. et al.:

Serotonin and the scientific basis of anti-emetic therapy.

Oxford, England: Oxford Clinical Communications 84 – 89, 1995

MILANO, S.; BLOWER, P.; ROMAIN, D.; GRELOT, L.:

The piglet as a suitable animal model for studying the delayed phase of cisplatin-induced emesis.

Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics 274; 951 – 961, 1995

MINER, W.D.; SANGER, G.J.:

Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism.

British Journal of Pharmacology 88; 497 – 499, 1986

MORENO, I.; ROSELL, R.; ABAD, A. et al.:

Comparison of three protracted antiemetic regimens for the control of delayed emesis in cisplatin-treated patients.

European Journal of Cancer 28A (8/9); 1344 – 1347, 1992

MORROW, G.R.; ROSCOE, J.A.; KIRSHNER, J.J. et al.:
Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics
Support Care Cancer 6; 244 – 247, 1998

MÜNSTEDT, K.; MILCH, W.; BLAUTH-ECKMEYER, E.; SPÄNLE, A.; VAHRSON, H.,
REIMER, CH.:
Delayed emesis and subjective well-being in cisplatin-containing chemotherapy.
Onkologie 18; 23 – 26, 1995

MÜNSTEDT, K.; ZYGMUNT, M.:
Das verzögerte Erbrechen („delayed emesis“) nach zytostatischer Chemotherapie.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 123 (9); 255 – 258, 1998

MÜNSTEDT, K.; WUNDERLICH, I.; BLAUTH-ECKMEYER, E. et al.:
Does dexamethasone enhance the efficacy of alizapride in cisplatin-induced
delayed vomiting and nausea?
Oncology 55; 293 – 299, 1998

MUSTACCHI, G.; CECCHERINI, R.; LEITA, M.L. et al.:
The combination of metoclopramide, methylprednisolone and ondansetron against
antiblastic-delayed emesis: A randomised phase II study.
Anticancer Research 17; 1345 – 1348, 1997

NAVARI, R.M.; MADAJEWICZ, S.; ANDERSON, N. et al.:
Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed emesis: A large multi-
center, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo.
Journal of Clinical Oncology 13; 2408 – 2416, 1995

NAVARI, R.M.; RICK, R.R.; GRALLA, R.J. et al.:
Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin 1 receptor
antagonist.
New England Journal of Medicine 340 (3); 190 – 195, 1999

NELSON, D.R.; THOMAS, D.R.:
(3H)-BRL 43694 (granisetron), a specific ligand for 5-HT₃ binding sites in rat brain
cortical membranes.
Biochemical Pharmacology 34; 1693 – 1695, 1989

NEWBERRY, N.R.; WATKINS, C.J.; SPROSEN, T.S. et al.:
BRL 46470 potently antagonizes neural responses activated by 5-HT₃ receptors.
Neuropharmacology 32; 729 – 735, 1993

NIELSEN, O.H.; HVID-JAKOBSON; LUND, P. et al.:
Gastric emptying and subjective symptoms of nausea. Lack of effects of 5-
hydroxytryptamine 3 antagonist ondansetron on gastric emptying on patients with
gastric stasis syndrome.
Digestion 46; 89 – 96, 1990

OSSI, M.; ANDERSEN, E.; FREEMAN, A.:
5-HT₃ receptor antagonists in the control of cisplatin-induced delayed emesis.
Oncology 53 (1); 78 – 85, 1996

PASSALACQUA, R.; COCCONI, C.; SILINGARDI, V.; BELLA, M. et al.:
Controlling delayed emesis: Comparison of placebo vs. two different doses of
adenocorticotrophic hormone (ACTH). Double-blind randomised trial.
Annals of Oncology 5 (8); 198, 1994

PATER, J.L.; LOFTERS, W.S.; ZEE, B. et al.:
The role of the 5-HT₃ antagonists ondansetron and dolasetron in the control of
delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic
chemotherapy.
Annals of Oncology 8; 181 – 185, 1997

PETERSON, C.; HURSTI, T.J.; BÖRJESON, S. et al.:
Single high-dose dexamethasone improves the effect of ondansetron on acute
chemotherapy-induced nausea and vomiting but impairs the control of delayed
symptoms.
Support Care Cancer 4; 440 – 446, 1996

REYNOLDS, D.J.M.; BARBER, N.A.; GRAHAME-SMITH, D.G.; LESLIE, R.A.:
Cisplatin-evoked induction of c-fos protein in the brainstem of the ferret: The effect of
cervical vagotomy and the anti-emetic 5-HT₃ receptor antagonist granisetron (BRL
43694).
Brain Research 565; 321 – 326, 1991

ROILA, F.; BRACARDA, S.; TONATO, M. et al.:
Ondansetron (GR38032) in the prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced
emesis.
Clinical Oncology 2; 268 – 272, 1990

ROILA, F.; BOSCHETTI, E.; TONATO, M. et al.:
Predictive factors of delayed emesis in cisplatin treated patients and antiemetic
activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomised single-
blind study.
American Journal of Clinical Oncology 14; 238 – 243, 1991

ROILA, F. (ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH):
Ondansetron (OND) vs. metoclopramide (MET) both combined with dexamethasone
(DEX) in the prevention of cisplatin (CDDP)-induced delayed emesis.
Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 15; 528, 1996 (abstract
1705)

ROSSO, R.; CAMPORA, E.; CETTO, G. et al.:
Oral ondansetron for the control of acute and delayed cyclophosphamide-induced
emesis.
Anticancer Research 11; 937 – 939, 1991

RUDD, J.A.; NAYLOR, R.J.:
Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on models of acute and delayed emesis
induced by cisplatin in the ferret.
Neuropharmacology 33 (12); 1607 - 1608, 1994

- SANCHEZ, M.; ALVAREZ, I.; PAREDES, A. et al. :
A double-blind randomized placebo-controlled comparison of two maintenance antiemetic regimens in the prevention of delayed cisplatin-induced emesis.
Annals of Oncology 5; 197 – 198, 1994 (abstract # 995)
- SENG, K.T.; TIONG, C.E.; HIANG, T.C.:
Anti-emetic effect of high-dose metoclopramide vs alizapride – a randomised cross-over study.
British Journal of Clinical Pharmacology 38 (3); 282 – 284, 1994
- SIGSGAARD, T.; HERRSTEDT, J.; ANDERSEN, L.J. et al.:
Granisetron compared with prednisolone plus metopimazine as anti-emetic prophylaxis during multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy.
British Journal of Cancer 80 (3/4); 412 – 418, 1999
- SIMPSON, K.; SPENCER, C.M.; MCCLELLAN, K.J.:
Tropisetron : An update of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting
Drugs 59 (6); 1297 – 1315, 2000
- SORBE, B.G.; BERGLIND, A.; ANDERSSON, H. et al.:
A study evaluating the efficacy and tolerability of tropisetron in combination with dexamethasone in the prevention of delayed platinum-induced nausea and emesis.
Cancer 83 (5); 1022 – 1032, 1998
- STRUM, S.; MCDERMED, J.; ABRAHANO-UMALL, R. et al.:
Management of cisplatin (DDP)-induced delayed-onset nausea (N) and vomiting (V): Preliminary results with 2 drug regimens.
Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 4; 263, 1985 (abstract # C-1024)
- TATTERSALL, F.D.; RYCROFT, W.; HILL, R.G. et al.:
Enantioselective inhibition of apomorphine-induced emesis in the ferret by the neurokinin receptor antagonist CP-99,994.
Neuropharmacology 33; 259 – 260, 1994
- TORII, Y.; MUTOH, M.; SAITO, H.; MATSUKI, N.:
Involvement of free radicals in cisplatin-induced emesis in *Suncus murinus*.
European Journal of Pharmacology 248; 131 – 135, 1993
- TORII, Y.; SAITO, H.; MATSUKI, N.:
Induction of emesis in *Suncus murinus* by pyrogallol, a generator of free radicals.
British Journal of Pharmacology 111, 431 – 434, 1994
- WATSON, J.W.; GONSALVES, S.F.; FOSSA, A.A. et al.:
The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: Role of the NK receptor.
British Journal of Pharmacology 115; 84 – 94, 1995

YAMAKUNI, H.; SAWAI, H.; MAEDA, Y. et al.:
Probable involvement of the 5-hydroxytryptamine(4) receptor in methotrexate-
induced delayed emesis in dogs.
Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics 292 (3); 1002 – 1007, 2000

9 ANHANG

Tag 1 der Chemotherapie

Datum _____

Heute litt ich unter folgenden Beschwerden	eigentlich nicht	kaum	ein wenig	stark
Appetitlosigkeit				
Reizbarkeit				
Müdigkeit				
Sorgenvollen/ängstlichen Gedanken				
Muskelschmerzen				
Depressivität				
Energielosigkeit				
Rückenschmerzen				
Nervosität				
Übelkeit				
Zukunftsangst				
Schlafstörungen				
Kopfschmerzen				
Erbrechen				
Schwindelgefühl				
Vermindertem sexuellem Interesse				
Angespanntheit				
Bauchschmerzen				
Ängstlichkeit				
Verstopfung				
Durchfall				
Herzschmerzen				
Zittern				
Kribbeln in Händen und Füßen				
Konzentrationsschwierigkeiten				
Wunden Mundschleimhaut/ Schmerzen beim Schlucken				
Haarausfall				
Brennenden/wunden Augen				
Kurzatmigkeit				
Mundtrockenheit				

Abb. 32: Übersetzte Version der Rotterdam Symptom Checklist (DE HAES 1990)

LEBENS LAUF

Zur Person

Name:	Ivonne Elisabeth Haar
Geburtsdatum:	21.05.1973
Geburtsort:	Herrenberg
Wohnort:	Newcastle upon Tyne, England
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schul Ausbildung

1979 – 1983	Grundschule Neubulach
1983 – 1992	Hermann-Hesse-Gymnasium Calw
20. Mai 1992	Abitur

Studium

Okt 1992 – Mai 1999	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
August 1994	Physikum
August 1995	Erstes Staatsexamen
April 1998	Zweites Staatsexamen
April 1998 – März 1999	Praktisches Jahr
27. Mai 1999	Drittes Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

Aug 1999 – Feb 2000	Ärztin im Praktikum in Innerer Medizin, Norfolk and Norwich Hospital, Norwich, England
Feb 2000 – Aug 2000	Ärztin im Praktikum in Innerer Medizin, Leeds General Infirmary, Leeds, England
Aug 2000 – Feb 2001	Ärztin im Praktikum in Chirurgie, West Suffolk Hospital, Bury St Edmunds, England
06. Februar 2001	Approbation als Ärztin
Feb 2001 – Aug 2001	Assistenzärztin in Allgemeiner Pädiatrie, University Hospital of North Durham, Durham, England
Aug 2001 – Feb 2002	Assistenzärztin in Neonatologie, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, England

Feb 2002 – Aug 2002

Assistenzärztin in Pädiatrischer Immunologie,
Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne,
England

Aug 2002 – Feb 2003

Allgemeinarztpraxis, Ponteland, England

Seit Feb 2003

Assistenzärztin in Pädiatrischer Kardiologie, Freeman
Hospital, Newcastle upon Tyne, England

Danksagungen

Für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung bei Erstellung der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Vahrson.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Münstedt für die gute Betreuung von Beginn bis zum Abschluss der Studie, für die Unterstützung bei allen meinen Fragen und die Hilfe bei der Planung und Auswertung der Statistik, sowie für seine große Geduld.

Außerdem bedanke ich mich vielmals bei Herrn Dr. Gardemann und Frau Wardega vom Zentrallabor für die großartige und bereitwillige Hilfe bei den Urinuntersuchungen.

Ebenfalls danke ich dem Personal der onkologischen Station der Frauenklinik Gießen, das mich während der praktischen Durchführung der Arbeit unterstützte.

Und nicht zu vergessen, möchte ich allen Patientinnen danken, die bereitwillig an der Studie teilgenommen haben.