

Zum Einfluß der Dexamethason-Dosis auf Chemotherapie- induzierte akute Nausea und Emesis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus - Liebig - Universität Giessen

vorgelegt von Helmut Müller-Friedl
aus Lugosch

Gießen 1999

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Leiter: Prof. Dr. Wolfgang Künzel

des Klinikums der Justus Liebig Universität Giessen

Betreuer: Priv. Doz. Dr. med. Münstedt

Gutachter: Prof. Dr. med. Vahrson

Gutachter: Prof. Dr. med. Pralle

Tag der Disputation: 15.08.2000

Primum nihil nocere!

1 Einführung	1
1.1 Physiologie und Pathogenese der Emesis	1
1.1.1 Zentrale Stimulationsorte der Emesis	
1.1.2 Die Emesis-auslösende Chemorezeptor-Triggerzone	
1.1.3 Periphere Stimulationsorte	
1.1.4 Übelkeit	
1.2 Formen der Nausea und Emesis	4
1.2.1 Akute Form der Nausea und Emesis	
1.2.2 Verzögerte Form der Nausea und Emesis	
1.2.3 Antizipatorisches Erbrechen	
1.3 Risiken für das Auftreten von Übelkeit und Emesis während einer Chemotherapie	8
1.4 Maligne Tumoren und ihre Therapie	10
1.4.1 Zytostatische Substanzen	
1.4.2 Unerwünschte Wirkungen	
1.4.3 Stellenwert von Nausea und Emesis in der Chemotherapie	
1.5 Dexamethason in der antiemetischen Therapie	16
1.5.1 Wirkansatz der Steroide	
1.5.2 Wirksamkeitsstudien und ihre Aussagen	
1.5.2.1 Monotherapien	
1.5.2.2 Kombinationstherapien	
1.6 Therapeutischer Ausblick	20
2 Fragestellung	22
3 Patienten und Methoden	
3.1 Patientinnen	23
3.2 Behandlungsstrategie	23
3.3 Altersverteilung	26
3.4 Ein- und Ausschlußkriterien	28
3.5 Daten-Dokumentation	28
3.5.1 Subjektive Parameter	
3.5.2 Objektive Parameter	
3.5.3 Definition der Ereignisse	
3.6 Definition der antiemetischen Therapiewirkung	30
3.7 Varia	31
3.8 Blutentnahme	31
3.9 Serum-Cortisolbestimmung	32
3.10 Datenanalyse	33
4 Untersuchungsergebnisse	
4.1 Vergleich beider Studienarme - objektive Parameter	34
4.1.1 Emesis in der akuten Phase (Tag 1)	
4.1.2 Emesis in der verzögerten Phase (Tag 2- 3)	
4.1.3 Appetit- und Stuhlgangverhalten	
4.2 Vergleich beider Studienarme - subjektive Parameter	38
4.2.1 Übelkeit in der akuten Phase (Tag 1)	
4.2.2 Übelkeit in der verzögerten Phase (Tag 2- 3)	

4.2.3 Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wunsch nach Wiederholung der Therapie	
4.2.4 Die Parameter der Rotterdam Symptoms Checklist	
4.3 Vergleich der Serum Cortisol-Spiegel in beiden Studienarmen	47
4.4 Einfluß des endogenen Cortisol-Spiegels auf Übelkeit und Erbrechen	52
4.5 Antizipierte Symptome in dieser Untersuchung	54
5 Diskussion	55
5.1 Stellenwert der Steroide in der antiemetischen Therapie	55
5.2 Literaturübersicht	55
5.2.1 Nebenwirkungsspektrum einer Steroidtherapie	
5.2.2 Weitere Nebenwirkungen?	
5.2.3 Wo liegt die therapeutische Grenze?	
5.3 Analyse der Untersuchungsergebnisse	60
5.3.1 Einfluß der Steroiddosis auf die Parameter dieser Untersuchung	
5.3.2 Einfluß des Serum Cortisol-Wertes auf Nausea und Emesis	
5.3.3 Unerwünschte Wirkungen der Steroide in dieser Untersuchung	
5.3.4 Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeiten	
5.4 Fazit	64
6 Zusammenfassung	68
7 Literaturverzeichnis	70
8 Anhang	75
Veröffentlichungen	90
Danksagung	91
Lebenslauf	92

1 Einführung

1.1 Physiologie und Pathogenese der Emesis

Übelkeit und Emesis können Ausdruck zahlreicher organischer und funktioneller Störungen sein, die im Rahmen einer malignen Grunderkrankung entstehen. Sie treten insbesondere auch als Nebenwirkungen bei Chemotherapien auf. Nach Morrow (1989) entstehen Übelkeit und Erbrechen durch eine Verminderung / Blockierung verschiedener Enzymsysteme. Durch diese Blockade können Neurotransmitter, die am Brechreflex beteiligt sind, nicht ausreichend metabolisiert werden. Als Folge steigt die Konzentration dieser Transmitter mit nachfolgender Reizvermittlung und Brechreflexaktivierung.

Der Brechvorgang ist eine Reaktion, die durch zwei übergeordnete Zentren in der Medulla oblongata kontrolliert wird. Das ist zum einen das Brechzentrum (BZ) und zum anderen die Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ), die dem Brechzentrum übergeordnet ist und durch Apomorphin stimuliert werden kann.

1.1.1 Zentrale Stimulationsorte der Emesis

Das Brechzentrum besitzt kein anatomisches Korrelat und läßt sich nicht als eine fest umschriebene Region nachweisen (Herrstedt et al.,1996). Kommt es zu einer elektrischen Stimulation dieses Zentrums oder des benachbarten Fasciculus solitarius, wird explosionsartiges Erbrechen provoziert. Die besondere Nähe zu dem Atem- und Vasomotoren-Zentrum sowie der dorsalen Vagus kerngruppe bewirkt spezifische Mitreaktionen, die bei einer Emesis auftreten können: Salivation, Pupillendilatation, Säuresekretion, Motilität im Intestinum mit Diarrhoe, Tachypnoe, Tachykardie, und Schweißausbruch. Das

Brechzentrum aktiviert und koordiniert den Brechvorgang. Es ist die gemeinsame Endstrecke vieler Reflexbögen, die alle Emesis auslösen können. Dieses Neuronengefüge selbst wird als für chemische Stimuli unempfindlich beschrieben (Keitel-Wittig und Riess,1992).

1.1.2 Die Emesis-auslösende Chemorezeptor-Triggerzone

Die Chemorezeptor-Triggerzone befindet sich nach heutigem Verständnis außerhalb der Blut- / Liquor-Schranke (Borison, 1974). Daher erregen diese Region in erster Linie chemische Agentien, die über den Blutweg herangeführt werden. Dieser Toxinübertritt findet über fenestrierte Kapillaren (Blutseite) und über perikapilläre Räume (Liquorraum) statt. Kommt es zu einer CTZ-Reizung, wird das Brechzentrum über neuronale Verbindungen mitaktiviert. Als Folge wird der Brechreflex mit nachfolgender Emesis ausgelöst (Gralla et al.,1989; Ludat und Riess,1991; Fredrikson et al.,1994).

Weitere „Emesis-Zentren“

Als weitere wichtige und bekannte Emesis-Auslöser werden das Vestibularorgan, vagale und viszerale Afferenzen, spinale Afferenzen und der cerebrale Cortex beschrieben. Darüber hinaus führen übergeordnete Zentren zu einer Aktivierung des Emesis-Reflexes, wenn psychogene Faktoren wie Angst, unangenehme Vorstellungen, optische Reize und Gerüche auf das Individuum einwirken. Damit kann die Cortexregion eine Aktivierung des Brechzentrums herbeiführen, wenn sie durch emotionale und sensorische Stimuli gereizt wird. Dieser Stimulationsweg bewirkt das Entstehen konditionierter Reaktionen, wie sie bei antizipierten Symptomen auftreten (Andrykowski et al.,1988; Briscoe, 1989).

1.1.3 Periphere Stimulationsorte

Toxine, Neurotransmitter und therapeutisch zugeführte Substanzen können, wenn sie im oberen Intestinum resorbiert werden, Rezeptoren im Portalgebiet erregen (Gershorn et al.,1985). Durch die Reizung vor allem der 5-HT-Rezeptoren und via vagaler Afferenzen werden Übelkeit und Erbrechen ausgelöst; Läsionen im Gastro-Intestinaltrakt oder eine Aufnahme von toxischen Substanzen provoziert über den Nervus vagus bzw. das sympathische Nervensystem Würgen, Übelkeit und Emesis. Dabei besitzen die viszerale Afferenzen in der Emesis-Pathogenese eine entscheidende Funktion und werden bei der Applikation chemotherapeutischer Substanzen über den Serotonin-Mechanismus mitgereizt. So wird der Nervus vagus als eine „Hauptstraße“ bezeichnet, über den Informationen aus der Peripherie gebündelt werden. Dieser parasympathische Hauptnerv führt Afferenzen aus Pharynx, Pfortadergebiet, sympathischen Nerven und anderen Zentren (z.B. Vestibularapparat des Innenohrs) zum Brechzentrum und ist bei der Auslösung des Brechreflexes beteiligt.

1.1.4 Übelkeit

Das Übelkeitsgefühl dagegen ist eine eigene Affektion, die aus einer Region nahe der Medulla oblongata kontrolliert wird. Auch dieses Areal besitzt direkte Verbindungen zu dem Brechzentrum. Würgen wird über Projektionen aus höher- geschalteten hypothalamischen Zentren gesteuert (Seigel und Longo, 1981).

1.2 Formen der Nausea und Emesis

Übelkeit und Erbrechen sind physiologische Reaktionen, die bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (siehe Tab.1). Außerdem erscheinen diese Symptome auch im Rahmen einer Chemotherapie als sogenanntes ANE Syndrom (Anorexie, Nausea und Emesis). Die Schweregrade von Nausea und Emesis werden nach der WHO (Common Toxicity Criteria) folgendermaßen eingeteilt:

Nausea:

- Grad I gering, normale Nahrungsaufnahme
- Grad II mäßig, Nahrungsaufnahme reduziert
- Grad III stark, Nahrungsaufnahme nicht möglich

Emesis:

- Grad I gering, 1 x / Tag
- Grad II mäßig, 2 - 5 x / Tag
- Grad III stark, 6 -10 x / Tag
- Grad IV bedrohlich, >10 x / Tag, parenterale Ernährung notwendig

Tab.1: Differentialdiagnose Übelkeit / Erbrechen (nach Berger et al., 1997).

<p>Gastrointestinale Ursachen Gastritis, Gastroenteritis Stenose mechanischer / paralytischer Ileus</p>
<p>ZNS-Veränderungen Hirnödem (toxisch, entzündlich, durch Tumoren) Hirnmetastasen zentraler und peripherer Schwindel, Migräne</p>
<p>Metabolische Ursachen Elektrolytstörungen (insbesondere Hyperkalzämie) Störungen des Säure-Basen-Haushaltes Nebennierenrindeninsuffizienz Leberinsuffizienz Urämie Hyperemesis gravidarum</p>
<p>Funktionelle Ursachen sensorische Irritationen psychische Faktoren</p>
<p>Pharmaka Zytostatika Opiate Digoxin, Digitoxin</p>

Dabei unterscheidet man verschiedene Formen der Nausea und Emesis, die abhängig von ihrem zeitlichen Auftreten klassifiziert werden.

1.2.1 Akute Form der Nausea und Emesis

- Definition

Besonders nach einer systemischen Cisplatin-Anwendung treten innerhalb von zwei bis drei Stunden bei nahezu allen Patienten ohne antiemetischen Schutz ein erhebliches Ausmaß an Übelkeit und Erbrechen auf (Tonato et al., 1994). Ihre stärkste Ausprägung erreichen diese Symptome nach ungefähr fünf bis sechs Stunden. Nach der vorläufig maximalen Ausprägung verlieren sie nur langsam an Intensität.

- Pathomechanismus

Nach gängiger Theorie bewirken Chemotherapeutika eine Bildung von freien Radikalen an den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms. Durch Cisplatin erfolgt eine massive Serotonin-Freisetzung aus den Zellen der Darmmucosa und den Blut-Thrombozyten. 90 % des Neurotransmitters, der sich im Körper befindet, ist in diesen Zellen gespeichert (Bremer, 1994). Nach der Applikation einer zytotoxischen Substanz läßt sich eine vermehrte Ausscheidung eines der Hauptstoffwechselprodukte des Serotonins, der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAS), im Urin nachweisen. Je höher emetogen die Chemotherapie ist, desto höher ist die 5-HIAS-Ausscheidung.

Das in die Blutbahn abgegebene Serotonin wird enzymatisch inaktiviert. Vagale Afferenzen, die Serotonin im Bereich der Area postrema freisetzen, werden miterregt und bewirken dadurch das Auslösen von Emesis.

- Therapeutische Ansätze

Die Therapie der Wahl des ersten emetischen Gipfels besteht im Einsatz eines selektiven Serotoninantagonisten. Diese Substanz ist einer Therapiestrategie, die Metoclopramid enthält, signifikant überlegen (u.a. Kris et al.,1994; Tonato et al.1994). Mit Tropisetron (Navoban[®]), Granisetron (Kevatril[®]), Ondansetron (Zofran[®]) und Dolasetron (Anemet[®]) stehen vier hochselektive Antagonisten zur Verfügung, die verglichen zu den Benzamiden (Metoclopramid) eine bis zu 100-fach höhere Affinität an den „Emesis relevanten 5-HT₃-Rezeptor“ aufweisen. Daher besitzen diese Substanzen eine hoch spezifische pharmakologische Wirkung, die mit nur geringen und selten auftretenden unerwünschten Eigenschaften verbunden ist. Vergleicht man sie mit herkömmlichen Strategien, so sind diese selektiven 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten die bessere Alternative zur Metoclopramid-Hochdosistherapie (Gralla et al.,1989).

Bei primärer Anwendung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten fällt die Wirkungsabnahme im Therapieverlauf deutlich geringer aus als bei anderen Antiemetika. (Drechsler 1994). Eine weitere Steigerung der Erfolgsquote konnte mit einer Steroidkombinationstherapie erreicht werden.

1.2.2 Verzögerte Form der Nausea und Emesis

- Definition

Laut Definition wird die Zeit nach den ersten 24 Stunden einer Chemotherapie als verzögerte Phase bezeichnet. Übelkeit und Erbrechen, die in dieser Zeitspanne auftreten, erfahren häufig nach ein bis zwei Tagen ihre stärkste Ausprägung. Diese späten Nebenwirkungen verschwinden durchschnittlich erst nach fünf bis sieben Tagen (Roila et al.,1991).

Patienten, die in den ersten acht Stunden frei von Übelkeit und Erbrechen bleiben, leiden signifikant seltener auch in den darauffolgenden Stunden daran (Tonato et al.,1994). Je nach Studie werden Übelkeit und Erbrechen unterschiedlich häufig beschrieben, wobei die Angaben von 20 % bis 85 % variieren (Malik et al.,1995).

- Pathomechanismus

Der Pathomechanismus des verzögerten Erbrechens ist noch nicht vollständig geklärt. Über das Zustandekommen dieser Symptome werden verschiedene Theorien diskutiert. Unter anderen wird die Kumulation der Abbauprodukte und Metabolite von Cisplatin im zentralen, peripheren und autonomen Nervensystem für die Symptome verantwortlich gemacht (Kris et al., 1998). Zusätzlich ist die therapeutische Wirkung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in dieser zweiten Phase nur gering ausgeprägt, so daß weitere Mediatoren in diesem Pathomechanismus vorausgesetzt werden müssen. Nach neueren Untersuchungen sind hohe Noradrenalin-Werte an der gehäuften Inzidenz des verzögerten Erbrechens beteiligt (Fredrikson et al.,1994).

- Therapeutische Ansätze

Zur Therapie werden verschiedene Medikamente, wie Benzodiazepine, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Benzamide, Dexamethason, ACTH und Scopolamin verwendet. Ihr Einsatz in der Behandlung der verzögerten Symptome ist nicht gesichert, da keine dieser Substanzen einen ausreichenden Emesis-Schutz bietet. Daher stellt eine gute Emesisprophylaxe während der akuten Phase die effektivste Therapiestrategie dar (Münstedt et al.,1998).

1.2.3 Antizipatorisches Erbrechen

- Definition

Unter antizipatorischer Emesis versteht man das Auftreten dieser Symptome bereits vor Beginn einer Chemotherapie. Sie kann häufig auf eine ineffektive antiemetische Therapie in vorangegangenen Zyklen zurückgeführt werden.

- Pathomechanismus

Die wiederholt schlechte Erfahrung mit einer Therapiestrategie löst eine Konditionierung aus, die zu dieser Erbrechensform führt (Nesse et al.,1980; Andrykowski et al.,1988; Morrow, 1989).

- Therapeutische Ansätze

Da beim Auftreten der antizipatorischen Symptome die „üblichen“ medikamentösen Antiemesestrategien versagen, haben prophylaktische Maßnahmen einen besonders hohen Stellenwert. Eine suffiziente Antiemese von Therapiebeginn an kann die Symptome verhindern (Morrow, 1984). Eine mögliche Behandlung des antizipierten Erbrechens besteht in dem Einsatz von Lorazepam (Malik et al., 1995) sowie der Anwendung komplementärer Maßnahmen (u.a. die progressive Muskelrelaxation).

1.3 Risiken für das Auftreten von Übelkeit und Emesis während einer Chemotherapie

Anzugeben sind unter dieser Überschrift allgemeine Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht; weibliche Patientinnen, sowie junge Patienten erleben deutlich häufiger Erbrechen und Übelkeit während einer Chemotherapie. Daneben gibt

es zusätzliche für den einzelnen Patienten spezifische Voraussetzungen, die auf Ausprägung und Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen Einfluß nehmen. Generell bestehen Zusammenhänge zwischen der endgültig angewendeten Menge eines Zytostatikums, seiner Applikationsdauer, sowie der Häufigkeit und Intensität dieser unerwünschten Symptome. Je länger die Anwendungsdauer der Substanz und je geringer die endgültig applizierte Menge, desto geringer ist die Nebenwirkungsrate und die Intensität der Erbrechensereignisse. Weiter beeinflussen die Applikationsart / -geschwindigkeit und die Dosierung der eingesetzten Substanzen die Emesis (Casper und Schmoll, 1994). Auch der zirkadiane Rhythmus spielt eine wichtige Rolle, d.h., wenn die Cisplatin-Therapie am Morgen begonnen wird, entsteht häufiger und verstärkt Emesis (Fink et al.,1995).

Über empirische Untersuchungen lassen sich bestimmte Patientenkollektive herausfiltern, die ein besonders hohes oder niedriges Risiko aufweisen, an einer durch die antineoplastische Therapie hervorgerufenen Komplikation wie Übelkeit oder Erbrechen zu erkranken. Folgende Faktoren sind mit hohem emetogenen Risiko assoziiert (Olver, 1986; Gralla et al.,1989; Bremer, 1994; Waldvogel, 1995; Malik et al.,1995; Peterson et al.,1996; Tonato et al.,1996):

- Menopausenstatus: Patientinnen in der Prämenopause leiden häufiger und intensiver unter Übelkeit und Erbrechen
- Alkoholkonsum: kein regelmäßiger Alkoholgenuß
- Therapie: stationäre Behandlung (subjektiv belastender)
- Anxietas: gestreßte, ängstliche oder Patienten mit neurotischem Verhalten
- Zyklus: ineffektive Antiemese in vorangegangenen Therapiezyklen
- Schmerzen: unzulängliche Schmerztherapie

Zur Abschätzung des emetischen Risikos wurde von Bremer ein Risiko-Score entwickelt (siehe Tab.2). Dieser Score ermöglicht die Abschätzung des individuellen emetischen Risikos und sollte damit Einfluß auf die Wahl der antiemetischen Strategie nehmen (Bremer,1994).

Tab.2: Ermittlung des individuellen Emesisrisikos aufgrund prognostischer Faktoren (Bremer, 1994).

Emesis-Risikofaktoren		Punktzahl	
Alter		Geschlecht	
> 50 Jahre	1	männlich	1
< 50 Jahre	2	weiblich	2
Alkoholkonsum		Vorerfahrung mit Übelkeit - Erbrechen	
ja	1	nein	1
nein	2	ja	2
individuelle Score-Summe:			
< 5 günstige Emesis-Prognose		> 6 ungünstige Emesis-Prognose	

1.4 Maligne Tumoren und ihre Therapie

Bösartige Tumoren gelten als die am meisten gefürchteten Krankheiten. Sie besitzen in ihrer Pathogenese uneinheitliche, teilweise noch unaufgeklärte Ursachen. Experimentell lassen sich mit physikalischen, chemischen und viralen Agentien neoplastische Läsionen hervorrufen. Es besteht die Annahme, daß durch schädliche Einwirkungen im Laufe des Lebens DNA-Schäden entstehen, die zu bösartigen Tumoren führen, wenn sie nicht durch entsprechende Reparaturvorgänge behoben werden.

Tab.3: Todesfälle bei Frauen mit bösartigen Neubildungen in der Bundesrepublik Deutschland 1995 (Statistisches Jahrbuch 1998).

Todesursache:	Anzahl 1995
Bösartige Neubildungen	
der Brustdrüsen	18674
des Dickdarmes	12277
der Luftröhre	8260
des Magens	7502
der Bauchspeicheldrüse	6017
der Adnexen	6258
der Leber/ Gallenblase	5532
der Gebärmutter	5147
der Harnblase/ Nieren	5021

Die Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes besitzen einen hohen Stellenwert im Gesamtvorkommen der Tumoren bei der Frau (siehe Tab.3), wobei die Ovarialtumoren in ihrer Gesamtheit 10- 25% repräsentieren. Kennzeichnend für diesen Tumor ist eine ausgesprochene Symptomarmut. Deshalb wird der größte Anteil aller Ovarialtumoren erst in einem späten Stadium diagnostiziert (Schmidt-Matthiessen, 1995: Stadium III - 50 %; Stadium IV - 20 %). Dies ist einer der Gründe, weshalb diese Neoplasmen die schlechteste Prognose unter allen Genitalmalignomen der Frau besitzen.

Einer der Hauptpfeiler der modernen Tumorbehandlung ist die chirurgische Tumorentfernung. Ziel des operativen Eingriffes ist eine vollständige Resektion des Primärtumors und der befallenen Lymphknotenstationen, bzw. aller befallenen Regionen oder zumindest die Durchführung einer Zytoreduktion (debulking). Diese Zytoreduktion hat sich bei einigen Tumorentitäten als effizient erwiesen und erhöht die Wirksamkeit der Chemo-/Strahlentherapie.

Die Strahlentherapie ist, hierarchisch gesehen, die zweite wichtige Therapiesäule der Krebstherapie und wird häufig in fortgeschrittenem Stadium

bei einigen Genitalkarzinomen anstelle der Operation oder als postoperative Nachbehandlung eingesetzt. Die Strahlentherapie wurde bei chemosensitiven Genitalkarzinomen, z.B. den Ovarialkarzinomen entweder durch die Chemotherapie ersetzt oder mit ihr kombiniert.

Die Chemotherapie stellt die dritte Säule einer Krebstherapie dar, wobei sich der Wirkungsmechanismus der Zytostatika mit dem Begriff „Proliferationsgifte“ umschreiben läßt. Die verwendeten Substanzen blockieren entweder die DNA-Entstehung oder schädigen irreversibel die Matrix der Doppelhelix. Da die Substanzen über keine Tumorzellspezifität verfügen, werden diejenigen Zellen besonders stark geschädigt, die sich entweder in der Zellvermehrungsphase befinden, einen hohen Nukleinsäurestoffwechsel besitzen oder stark proliferationsaktiv sind.

1.4.1 Zytostatische Substanzen

Malignome werden bei gegebener Indikation oft mit Hilfe einer Polychemotherapie behandelt, wobei eine Intervallgabe einer Dauerapplikation vorzuziehen ist, da die Behandlungspausen eine Erholung aus Myelodepression und Leukopenie gestatten. Dabei werden Stoffe mit verschiedenen Angriffspunkten bevorzugt kombiniert. Die chemotherapeutisch eingesetzten Substanzen greifen an verschiedenen Punkten in der tumorös entarteten Zelle an (Schmidt-Matthiesen, 1995):

- Alkylantien: setzen alkylierende Radikale frei, die die DNA innerhalb der Doppelhelix vernetzen und zu einem Kettenabbruch führen
- Antimetabolite: 5 Fluorouracil
- Mitosehemmstoffe: hemmen die Funktion der Microtubuli
- Antibiotika: interkalierende Substanzen

Tab.4: Zytostatisch Substanzgruppen (modifiziert nach Berger et al.,1997).

Substanzklasse	Gruppe	Verbindungen (Beispiele)
Alkylantien	N-Lost-Derivate Nitroseharnstoffderivate Oxazaphosphorine Platinderivate Tetrazine Aziridine Andere	Busulfan Nimustin Cyclophosphamid Cisplatin, Carboplatin Dacarbacin Thiotepa Treoosulfan
Antibiotika	Anthrazykline Anthracendione Andere	Epirubicin Doxorubicin Mitoxantron Actinomycin-D Bleomycin
Antimetaboliten	Antifolate Purinantagonisten Pyrimidinantagonisten Ribonukleotidreduktase- Hemmer	Methotrexat 6-Mercaptopurin 5-Fluoruracil Hydroxyharnstoff
Alkaloide	Podophyllotoxinderivate Vincalkaloide Taxane Camptothecinderivate	Etoposid Vinblastin Paclitaxel Topotecan Irinotecan
Enzyme		L-Asparaginase

Die einzelnen zytostatischen Substanzen verfügen über ein unterschiedlich hohes emetogenes Potential (siehe Tab.5). Für die Klinik ist dies von hohem Interesse, da sich die antiemetische Strategie nach der erwarteten Emetogenität richtet.

Tab.5: Emetogenes Potential von chemotherapeutischen Substanzen (nach Lindley et al.,1989).

<p><u>Klasse V</u> (über 90 %) hoch</p> <p>Cisplatin >75 mg/ m² Cyklophosphamid > 1g etc.</p>	<p><u>Klasse IV</u> (60-90 %) relativ hoch</p> <p>Cisplatin < 75 mg/ m² Cyklophosphamid =1 g Doxorubicin > 75 mg etc.</p>	<p><u>Klasse III</u> (30-60 %) mittelschwer</p> <p>Cyklophosphamid <1g 5 FU >1 g Doxorubicin 20-75 mg etc.</p>
<p><u>Klasse II</u> (10-30 %) relativ niedrig</p> <p>5 FU < 1 g Doxorubicin < 20 mg etc.</p>	<p><u>Klasse I</u> (bis 10 %) niedrig</p> <p>Cyklophosphamid p.o. etc.</p>	

Cisplatin gehört zu den hoch emetogenen Substanzen, die besondere Anstrengungen in der Wahl und Dosierung der antiemetischen Wirkstoffe erforderlich machen (Lindley et al., 1989).

1.4.2 Unerwünschte Wirkungen

Im Rahmen einer Therapie mit zytostatischen Substanzen treten unerwünschte Wirkungen auf, die sich mit ihrer geringen Tumorspezifität erklären lassen (siehe Tab. 6).

Das Nebenwirkungsspektrum einzelner in dieser Untersuchung verwendeter zytostatischer Substanzen (nach Berger et al.,1997):

- Cisplatin: Myelosuppression, Diarrhoe, Enteritis, kumulative Nephrotoxizität, Alopezie, Ototoxizität, periphere Neurotoxizität, Infertilität.

Da Cisplatin die Blut / Liquor-Schranke nur in geringem Maße penetriert, werden in erster Linie periphere Auslösemechanismen als Ursache der Emesis

diskutiert.

- Anthracyclin-Derivate (Epirubicin): Myelosuppression, Alopezie, Mukositis, Exanthem, Kardiomyopathie vom Sofort- und Spättyp.
- Taxol (Paclitaxel): Alopezie, Stomatitis, Mukositis (besonders rektal), Myalgien, Arthralgien, Myelosuppression, kardiotoxische Wirkung.
- Cyclophosphamid: Myelosuppression, Pneumonitis, Mukositis, Alopezie, akute Enzephalopathie, hämorrhagische Zystitis.

Tab.6 Häufige unerwünschte Wirkungen einer Chemotherapie.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nausea und Emesis • Elektrolytstörungen • Gastrointestinalstörungen • Störung der Spermatogenese / Ovulation • Herzrhythmusstörungen / Kardiomyopathie • Sehstörungen / Hörstörungen • Lungeninfiltrate • Hyperurikämie • Exanthem / toxische Hautreaktion • Alopezie • Neurotoxische Störungen (Parästhesien) • Leberschäden • Störung der Hämatopoese / Knochenmarksuppression • Immunsuppression • Nierenschäden / Harnsäurenephropathie • Teratogene Schäden |
|---|

1.4.3 Stellenwert von Nausea und Emesis in der Chemotherapie

Übelkeit und Erbrechen sind nach Coates et al. (1983) die Probleme, die Patienten während der Chemotherapie am stärksten belasten. Der Sinn einer antiemetischen Therapie liegt nicht nur darin, den Patienten vor zusätzlichen Schäden, wie Dehydratation und Elektrolytstörungen, zu bewahren, sondern auch in der Verbesserung seiner Lebensqualität (Laszlo und Lucas, 1981). Weiter sind diese unerwünschten Wirkungen behandlungsbedürftig, da die Therapietreue des Patienten oftmals davon abhängt, wie effektiv diese Probleme

angegangen werden (Laszlo und Lucas, 1981). Diese Punkte unterstreichen den besonderen Stellenwert einer effektiven antiemetischen Therapie.

1.5 Dexamethason in der antiemetischen Therapie

In den meisten modernen Therapiestrategien, die hochemetogene Therapeutika einsetzen, nehmen Steroide als antiemetische Begleitsubstanz eine wichtige Position ein. In vielen klinischen Studien konnte ihre antiemetische Effektivität nachgewiesen werden (z.B. Aapro et al.,1981; Stephens et al.,1990; Smith et al.,1991; Smyth et al.1991; Brunsch et al.,1994; Sorbe et al.,1994; Casper und Schmoll, 1994; Drechsler, 1994; Tonato et al.,1994; Perez, 1998; Roila et al.1998). Trotzdem liegen bis heute noch keine endgültigen Vorstellungen über ihre Wirkungsweise oder ihren Ansatzpunkt vor.

1.5.1 Wirkansatz der Steroide

Einige der in der Literatur aufgeführten Wirkansätze:

- Die Wirkung der Steroide auf den Serotonin-Metabolismus durch Hemmung der membranständigen Phospholipasen. Dadurch wird der Arachidonsäure-metabolismus verringert, bzw. blockiert (Stephens et al.,1990; Ludat und Riess, 1991).
 - Verstärkte Aktivierung der hepatischen Tryptophan-Pyrrolase (Tryptophan-2-3-Dioxygenase); Tryptophan wird vermehrt metabolisiert, es kommt zu einer verringerten 5-HT-Synthese (Keitel-Wittig und Riess, 1992).
 - Der Serotonin-Umsatz wird unter anderem im ZNS durch die

Glucocorticoidwirkung gedrosselt; durch die entzündungshemmende Eigenschaft der Steroide wird weniger Serotonin im Darm freigesetzt. Die Aktivierung der 5-HT₃-Rezeptoren in den vagalen afferenten Synapsen wird verhindert (Fredrikson et al.,1992; Hursti et al.,1993).

- Steroide stabilisieren die lysosomalen Membranen, deren zytotoxisch bedingte Auflösung Emesis auslösen kann (Bruntsch et al.,1994). Die Glucocorticoide bewirken eine Membranstabilisierung in der CTZ, d.h die Schwelle zur Auslösung des Brechreflexes wird erhöht (Casper und Schmoll, 1994).
 - Zytotoxische Substanzen und ionisierende Strahlen beeinträchtigen die Bluthirnschranke. Dadurch dringen vermehrt emetogene Substanzen in das zentrale Nervensystem ein und lösen den Brechreflex aus. Besonders die Area postrema profitiert von der membranabdichtenden Wirkung der Steroide, da sie außerhalb der Bluthirnschranke liegt (Hawthorn und Cunningham, 1990).
 - Steroide verhindern / vermindern Ödeme im ZNS, die zur Emesis führen können (Fredrikson et al.,1992).
 - Durch zytostatische Substanzen wird die intestinale Motilität gestört; zusätzlich gelangen durch eine direkte Mukosatoxizität emetogene bakterielle Endotoxine in die Blutbahn. Dieser Vorgang wird durch die Wirkung der Steroide vermindert (Fredrikson et al., 1992; Peterson et al., 1996).
- Steroide beeinflussen die hormonellen Regelkreise
 - Da Steroide in das Prostaglandin-System eingreifen, wird die Inhibition der Prostaglandinsynthese als antiemetische Steroidwirkung angesehen (Rich et al.,1980; Seigel und Longo, 1981; Tonato et al.,1994).
 - Die zugeführten Steroide vermindern auf hypothalamischer Ebene die

ACTH-Sekretion und damit die NNR-Hormonen. Dieser Verringerung der NNR-Hormone wird ein antiemetischer Effekt zugeschrieben (Hawthorn und Cunningham, 1990).

1.5.2 Wirksamkeitsstudien und ihre Aussagen

Seit zytostatische Substanzen in der Krebstherapie eingesetzt werden, sucht man nach Therapiestrategien, um die belastendsten Nebenwirkungen - Nausea und Emesis - zu behandeln. Dabei finden unterschiedliche Substanzklassen in der onkologischen Praxis Verwendung. In Tab.7 wird ein geschichtlicher Abriß ihrer Einführung in den klinischen Alltag dargestellt.

Tab.7: Antiemetische Substanzklassen und ihre Einführung in die Klinik (Drechsler, 1994).

1963	Prochlorperazin
1975	Cannabinoide
1979	Butyrophenone
1980	Corticosteroide
1981	Metoclopramid (high dose)
1983	Kombinationen
1985	Lorazepam
1987	5HT ₃ - Antagonisten

1.5.2.1 Monotherapien

Steroide als antiemetische Substanzen kommen seit 1980 zum Einsatz; nicht nur deren Wirkansatz, sondern auch ihre antiemetische Potenz wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Wirksamkeitsstudie von Cassileth et al. (1983) wird Dexamethason versus Placebo eingesetzt, wobei die Patienten der Placebo-Gruppe signifikant häufiger Emesis erleben. Weiterhin erzielt man mit Steroiden im Vergleich zu Prochlorperazin eine signifikant höhere Emesis-Kontrolle (Markman et al., 1984).

Methylprednisolon als Monotherapeutikum wird aber auch als nur mäßig wirksam beschrieben. In Cisplatin-Therapien wird nur in 16 % der Fälle eine Emesis-Kontrolle erreicht (Benrubi et al.,1985). Auch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Corticoiden und Placebo behandelten Patienten aufgefunden werden (Metz et al.,1987, Schallier et al.,1985).

1.5.2.2 Kombinationstherapien

In Kombination mit Metoclopramid oder 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bewirken Corticosteroide einen Zuwachs der Emesis-Kontrolle in der akuten Phase. Besonders gilt dies für Therapieschemen, die Cisplatin oder Cyclophosphamid als Vertreter der hochemetogenen Substanzklassen enthalten. Die Zugabe von Corticosteroiden zu Metoclopramid erhöht die Anzahl der Patienten ohne Emesis von ca. 40 % auf 55 % (Roila et al.,1987).

In Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten liegt die Erfolgsquote der kompletten oder zum größten Teil erfolgreichen Behandlung der Emesis je nach Autor und Studie zwischen 70 % und 90 % - gegenüber 40 % bis 50 % in der 5-HT₃-Monotherapie (Smith et al.,1991; Smyth et al.,1991; Sorbe et al.,1994).

Abschließend läßt sich folgende Behauptung formulieren: Steroide sind in der Monotherapie nur wenig antiemetisch wirksam. Dagegen führen sie zu einer erheblichen antiemetischen Wirksamkeitssteigerung, wenn sie in einer Kombinationstherapie mit Metoclopramid oder 5-HT₃-Antagonisten eingesetzt werden.

1.6 Therapeutischer Ausblick

In rezenten Arbeiten werden wiederholt neue Wirkmechanismen und Systeme in der Emesis-Genese diskutiert. Dieses Forschungsbedürfnis wird dabei von der Beobachtung unterstützt, daß trotz wirksamer antiemetischer Substanzen ein gewisser Anteil der Patienten weiterhin an chemotherapeutisch induzierten Symptomen leidet. Weitere Faktoren in der Emesis-Auslösung werden vorausgesetzt, die die heutigen antiemetischen Therapieansätze noch nicht beeinflussen können (Herrstedt et al., 1996, 1998).

Die besondere anatomische Lage der Chemorezeptor-Triggerzone (Borison, 1974) erklärt ihre Reagibilität gegenüber chemischen Agentien. Die Penetration von Toxinen kann über Hormone verändert werden. Noradrenalin steigert die Empfindlichkeit der Area postrema gegenüber emetogenen Substanzen und sollte bei der Zusammenstellung einer antiemetischen Strategie Beachtung finden (Fredrikson et al., 1994).

Ein weiterer Ansatzpunkt, der ein Versagen der antiemetischen Therapie erklären könnte, ist nach Herrstedt et al. (1996, 1998) die Substanz P - sie ist eine der Hauptliganden an dem Neurokinin-Rezeptor (NK-1). Während einer Chemotherapie wird diese Substanz vergleichbar dem 5-HT über zytotoxische Wirkmechanismen freigesetzt und kann Übelkeit und Erbrechen auslösen. Allerdings konnte bisher nur im Tierexperiment mit spezifischen NK-Antagonisten eine antiemetische Wirkung erzielt werden. Der praktische Nachweis eines antiemetischen Potentials wurde jedoch noch nicht erbracht. Ebenso wenig konnte ein Zusammenhang mit der steroidalen Wirkung aufgezeigt werden (Andrews et al., 1998).

In Hinblick auf die große Anzahl unklarer Fragen der Corticoid-Prophylaxe erscheint es notwendig, die optimale therapeutische Dosierung zu bestimmen. Dies sollte im Rahmen einer einfachblinden Studie geleistet werden.

2 Fragestellung

1. Sind 20 mg Dexamethason der 8 mg Dexamethason Dosis als antiemetische Therapie signifikant überlegen?

1.1. Lassen sich während der akuten oder verzögerten Phase signifikante Unterschiede innerhalb der objektiven Parameter feststellen?

1.2. Lassen sich während der akuten oder verzögerten Phase signifikante Unterschiede innerhalb der subjektiven Parameter und den Punkten der Rotterdam Symptoms Checklist nachweisen?

2. Welchen Einfluß hat die Steroiddosierung auf den Cortisol-Stoffwechsel?

2.1. Lassen sich signifikante Unterschiede in der Differenz zwischen Cortisol-Wert vor und nach der Therapie beobachten?

2.2. Besitzt der Cortisol-Ausgangswert einen Einfluß auf Inzidenz und Intensität von Nausea/ Emesis?

2.3. Besitzt der Cortisol-Wert nach antiemetischer Therapie einen Einfluß auf Inzidenz und Intensität von Nausea / Emesis in der verzögerten Phase?

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Patientinnen

Im Rahmen einer prospektiven einfachblinden Studie wurden 121 Patientinnen mit gynäkologischem Tumor und geplanter Chemotherapie der Universitäts-Frauenklinik (Justus - Liebig - Universität Gießen) während des Zeitraumes vom 01.05.1996 bis 31.12.1996 vor Therapiebeginn randomisiert und anschließend beobachtet. Die Befragung beginnt einen Tag vor Beginn der Chemotherapie (Tag 0) und erstreckt sich insgesamt über drei Tage (Tag 1 bis Tag 3) nach Beginn der Chemotherapie.

3.2 Behandlungsstrategie

Patientinnen, die an dieser Studie teilnahmen, wurden nach folgenden anti-neoplastischen Therapieschemen behandelt:

- **PEC** Cisplatin 50 mg/ m^2 , Epirubicin 60 mg/ m^2 , Cyclophosphamid 500 mg/ m^2
oder
- **PTx** Cisplatin 75 mg/ m^2 , Paclitaxel 175 mg/ m^2 .

Die therapeutische Anwendung dieser als stark emetogen geltenden anti-neoplastischen Substanzen fand an einem Tag (Tag 1) statt. In dieser Arbeit wird die emetische Potenz der zytostatischen Behandlungsschemen als vergleichbar angesehen, so daß keine weitere Unterteilung notwendig wurde. Folgende antiemetischen Behandlungsalternativen wurden zur Therapie der akuten Emesis miteinander verglichen:

- **HD DEX** (Hochdosis) - Dexamethason (Fortecortin[®]) 20 mg und Tropisetron (Navoban[®]) 5 mg
- oder
- **MD DEX** (Mittlere Dosis) - Dexamethason (Fortecortin[®]) 8 mg und Tropisetron (Navoban[®]) 5 mg.

Diese antiemetischen Wirksubstanzen zur Behandlung des akuten Erbrechens wurden 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie intravenös infundiert (siehe Therapieschemen S.25 und Berger et al., 1997). Weiter bestand für alle Patientinnen innerhalb der ersten acht Stunden eine strikte Nahrungskarenz. Alle Patientinnen bekamen am Tag der Chemotherapie folgende Infusionstherapie zur "Wässerung":

- 4 x 500 ml NaCl Lösung iv.
- 4 x 500 ml Päd II Lösung iv.

Zusätzlich wurden bis zu 40 mmol KCl und 40 mg Furosemid (Lasix[®]) verabreicht. Weitere Medikamente mit antiemetischen Wirkkomponenten waren während der akuten Phase nicht erlaubt. Zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens erhalten alle Patientinnen ab Tag 2 bis Tag 4 der Chemotherapie Alizaprid (Vergentan[®]) 3 x 100 mg per os.

Bei einem Versagen der antiemetischen Therapie (mehr als 5 Emesisepisoden) wurde Triflupromazin (Psyquil[®]) 70 mg Supp. als Bedarfsmedikamentation zugelassen.

Ptx Therapieschema :

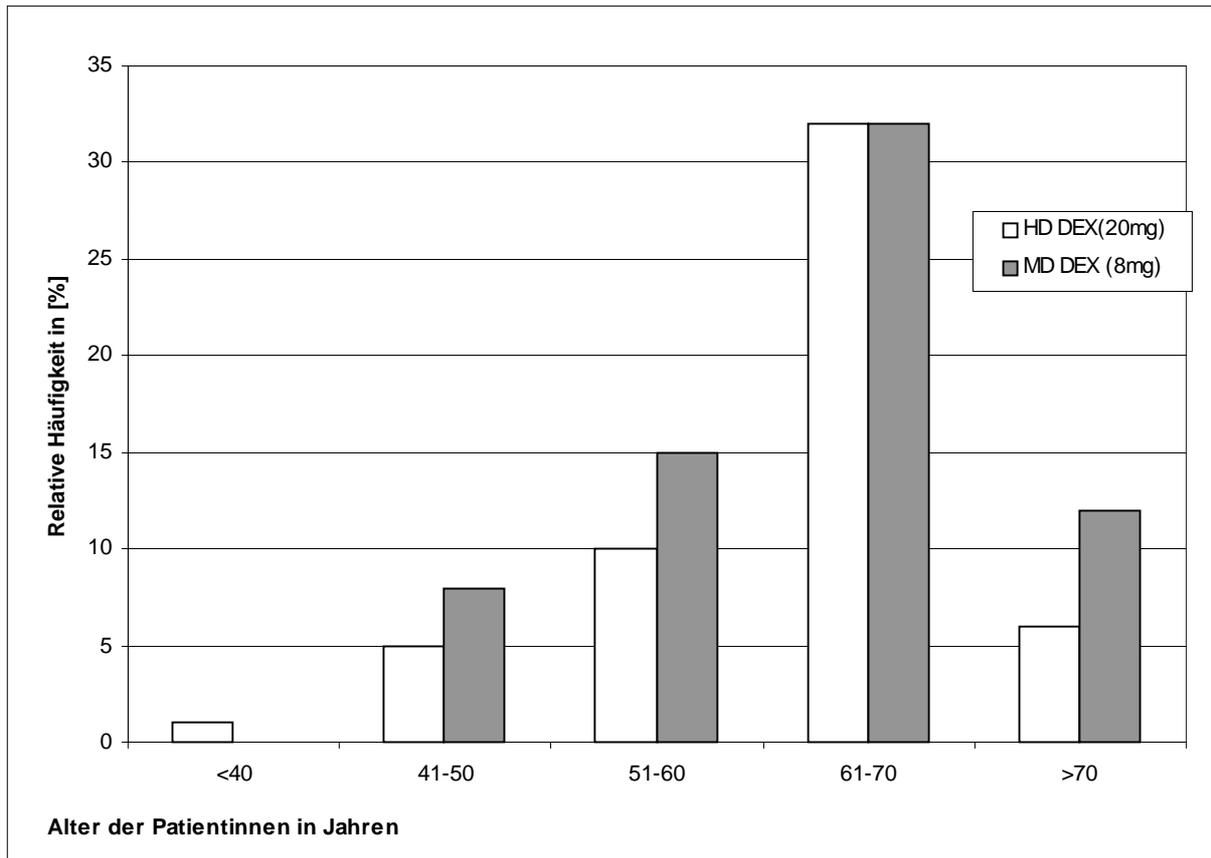
- 60 Minuten	Infusionsbeginn mit Päd II / NaCl 0,9 % Lösung 500-1000 ml
- 30 Minuten	Dexamethason- und Tropisetron-Infusion
0 Minuten	Beginn der Chemotherapie mit Taxol-Infusion 175 mg / m ² in 500 ml NaCl 0,9 % Lösung über 120 Minuten
180 Minuten	Cisplatin 50 mg / m ² als Kurzinfusion in 100 ml NaCl 0,9 % Lösung innerhalb 15 Minuten
195 Minuten	KCl 40 mmol als Dauerinfusion (2 x 20 mmol KCl jeweils in 500 ml NaCl 0,9 % Lösung)
bis 24 Stunden	Weitere Dauerinfusionen mit Päd II / NaCl 0,9 % Lösung bis ca. 3500- 4000 ml Gesamtflüssigkeit; Laufende Kontrolle der Urinausscheidung: bei < 100 ml Urin/ h 20 mg Furosemid (Lasix [®]), eventuell Wiederholung bei Bedarf.

PEC Therapieschema:

- 60 Minuten	Infusionsbeginn mit Päd II / NaCl 0,9 % Lösung 500-1000 ml
- 30 Minuten	Dexamethason- und Tropisetron-Infusion
0 Minuten	Beginn der Chemotherapie mit Cyclophosphamid 500 mg / m ² ; Injektion in die laufende Infusion innerhalb von 5 Minuten
5 Minuten	Epirubicin 60 mg / m ² innerhalb von 5 Minuten
10 Minuten	Cisplatin 50 mg / m ² als Kurzinfusion über 15 Minuten; 500 ml Mannit Lösung 10 % als Dauerinfusion über 240 Minuten
195 Minuten	KCl 40 mmol als Dauerinfusion (2 x 20 mmol KCl jeweils in 500 ml NaCl 0,9 % Lösung)
bis 24 Stunden	Weitere Dauerinfusionen mit Päd II / NaCl 0,9 % Lösung bis ca. 3500- 4000 ml Gesamtflüssigkeit; Laufende Kontrolle der Urinausscheidung: bei < 100 ml Urin/h 20 mg Furosemid (Lasix [®]), eventuell Wiederholung bei Bedarf.

3.3 Altersverteilung der Patientinnen in dieser Untersuchung

Das Alter der beobachteten Patientinnen verteilt sich folgendermaßen auf die 20 mg und die 8 mg Dexamethason-Gruppe:



	HD DEX (20 mg)	MD DEX (8mg)
Mittelwert	59,4	59,8
Median	60	59
Modalwert	59	59
Varianz	74,8	72,9
Standardabweichung	8,6	8,5
Standardfehler	1,2	1
		(in Jahren)

Abb.1: Vergleich der Altersverteilung der Patientinnen von Gruppe HD DEX und MD DEX, n.s.

Die unterschiedlichen Gruppenstärken sind durch nicht auswertbare Erhebungsbögen einzelner Patientinnen zu erklären. Die zweimalige Teilnahme an dieser Studie wurde unter der Voraussetzung zugelassen, daß in einem folgenden Therapiezyklus die alternative antiemetische Behandlungsstrategie angewendet wird. In der folgenden Übersicht werden die Häufigkeiten der Chemotherapie-Zyklen einzelner Patientinnen und deren Verteilung in den beiden antiemetischen Behandlungsgruppen aufgezeigt:

Tab.8: Verteilung der vorausgegangenen Chemotherapie-Zyklen in der HD DEX und MD DEX Gruppe, n.s.

Vorausgegangene Chemotherapien	HD DEX (20 mg) [%]	MD DEX (8mg) [%]
0.	20,4	22,4
1.	27,8	19,4
2.	13	20,9
3.	14,8	13,4
4.	11,1	14,9
5.	9,2	8,9
6.	1,8	0
7.	1,8	0

Tab.9: Tumorlokalisation, bzw. Stadien und ihre Verteilung in den beiden Gruppen, n.s.

Tumorlokalisation	HD DEX (20 mg) [%]	MD DEX (8 mg) [%]
Ovarial Ca.	92,6	94
Uterus Ca.	7,4	4

Unter Uterus Malignomen werden maligne Neoplasien des Corpus (Endometrium), des Collum und der Tuben subsummiert.

3.4 Ein- und Ausschlußkriterien

Patientinnen, die an dieser Untersuchung teilnahmen, erfüllen folgende Zulassungskriterien:

- histologisch gesicherter Tumor
- Behandlungsschema **PEC, PTx**
- Zustimmung der Patientin

Dagegen bedeuten folgende Aspekte Ausschlußkriterien:

- Funktionsstörung der Leber, Niere oder des Herzens
- Subileus oder Ileus in der Anamnese
- ZNS Metastasen
- Allergie gegen die hier verwendeten Substanzen
- Drogen- und Alkoholmißbrauch
- bereits vor der Chemotherapie vorhandene Übelkeit und Erbrechen, die in keinem Zusammenhang mit der Therapie stehen
- eine Dauertherapie mit Steroiden (insbesondere mit Prednisolon)

3.5 Daten-Dokumentation

3.5.1 Subjektive Parameter

Da Übelkeit und Erbrechen subjektive Komponenten besitzen und die Lebensqualität des Patienten objektiv nicht erfaßbar ist, werden Fragebögen verwendet, die folgende Kriterien erfüllen sollen (Meden et al.,1994):

- leicht auszufüllen, standardisiert, krankheitsspezifisch und global;
- identische Aspekte des Wohlbefindens müssen zu verschiedenen

Zeiten und in unterschiedlichen Situationen erfragt werden können;

- eine hohe Sensitivität ist notwendig, um geringe Änderungen in der Lebensqualität beobachten zu können; gleichermaßen wird eine hohe Spezifität benötigt, um auch einen geringen Verlust an Lebensqualität messen zu können.

Einer dieser Fragebögen, der diesen Anforderungen entspricht, ist die Rotterdam Symptoms Checklist (nach De Haes et al.,1990 - siehe Anhang). Diese Liste setzt sich aus "patientenrelevanten" physischen und psychischen Befindlichkeits-aussagen zusammen, die den verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens entstammen. Folgende Wahlmöglichkeiten stehen zur Verfügung: eigentlich nicht (0), kaum (1), ein wenig (2) und stark (3). Nach Bliss et al. (1992) wurde der Fragenkatalog gegen unabhängige Interviews validiert und wird unabhängig von der Krankheitsdauer erfolgreich eingesetzt. Die subjektiven Beschwerden in dieser Untersuchung werden mit Hilfe der Rotterdam Symptoms Checklist (nach de Haes et al.,1990 - als Übersetzung, siehe Anhang) dokumentiert.

3.5.2 Objektive Parameter

In einem zweiten Fragenanteil wird eine Strichliste geführt, die Übelkeits- und Emesis-Episoden erfaßt (Münstedt et al.,1997 - siehe Anhang). Anhand dieser Liste werden stündlich Übelkeits- oder Emesis-Episoden notiert. Mögliche Bewertungen sind "eigentlich nicht", "kaum", "ein wenig" und "stark". Emesis-Episoden, die in dieser Form dokumentiert werden, werden in der Untersuchung als objektive Parameter gewertet.

3.5.3 Definition der Ereignisse

Eine Übelkeitsphase gilt als vorhanden, wenn die Patientin mindestens 10 Minuten ein starkes Übelkeitsgefühl mit oder ohne nachfolgender Emesis verspürt. Für eine Übelkeitsphase gibt es die vorgegebene Stärkeinteilung "nicht", "leicht", "mittel" und "schwer".

Eine Emesis-Episode wird gewertet, wenn sich die Patientin einmal übergibt. Auch in diesem Anteil der Beschwerdenliste besteht die Möglichkeit, Episoden anhand vorgegebener Adjektive zu umschreiben. Die Art der Emesis kann folgendermaßen beurteilt werden: "erleichternd", "quälend", "schmerzhaft", "belastend", "neutral" und "schwächend".

Im letzten Punkt der Beschwerdenliste werden die Fragen gestellt, ob die Mahlzeit wie gewohnt eingenommen wird und ob ein normaler Stuhlgang besteht.

3.6 Definition der antiemetischen Therapiewirkung

Um eine statistische Auswertung der anfallenden Datenmenge vollziehen zu können, wurde eine Einteilung der Ereignisse nötig. Diese Gliederung bezieht sich auf das Erbrechen und die Übelkeitsepisoden, die während der Beobachtungszeit auftraten, und folgt einer in der Literatur oft verwendeten Vorlage (u.a. Smith et al.,1991). Diese Einteilung besteht aus:

- CR.....Complete Response - keine Episode (erfolgreich)
- MR.....Major Response - 1 bis 2 Episoden (größtenteils erfolgreich)
- mR.....Minor Response- 3 bis 5 Episoden (zum Teil erfolgreich)
- F.....Failure > 5 Episoden (Versagen der Therapie)

Unter einer Episode versteht man in dieser Einteilung das Auftreten eines Übelkeits- oder Emesis-Ereignisses. Ausprägung der Übelkeit und Qualität der Emesis werden zu vierstündigen Intervallen zusammengefaßt. Jeweils die häufigste Ausprägung, bzw. Qualität während einer Beobachtungseinheit definiert den ausschlaggebenden Parameter. Dieser wird in die Auswertung genommen. Emesis wird als objektiver (Strichliste) und subjektiver Parameter (Fragenanteil) geführt.

3.7 Varia

Durch den vorverlegten Beobachtungszeitraum (Tag 0) konnten antizipierte Symptome der Patientinnen dokumentiert werden. Fragebogen und Strichlistenanteil wurden nach Möglichkeit von der Patientin selbst geführt. Bedingt durch ihr Tumorleiden konnten einige Patientinnen diese Datendokumentation nicht eigenhändig durchführen. In diesem Fall wurden die erlittenen Episoden täglich von dem Verfasser nachgetragen.

Der Aspekt -Vermindertes sexuelles Interesse- wurde von den meisten Patientinnen nicht beantwortet, so daß auf die Auswertung dieses Parameters verzichtet wurde.

3.8 Blutentnahme

Am Tag der Chemotherapie (Tag 1) um 8.00 Uhr wird ein 10 ml Serumröhrchen zur Cortisol-Bestimmung venös entnommen. Wie am Vortag findet an dem Tag nach der Chemotherapie (Tag 2) zur gleichen Zeit eine zweite Blutentnahme statt.

3.9 Serum-Cortisolbestimmung

Für die Bestimmung der Patientenproben kommt ein "Immulite-Cortisol" Untersuchungseinheit der Firma Diagnostic Products Corporation®-USA zur Verwendung. Die Untersuchungseinheit, die aus einem festphasen-chemiluminiszierenden enzymgebundenen Immunoassay besteht, wird in einem "Immulite" automatisierten Untersuchungsgerät (zur quantitativen Cortisolbestimmung zugelassenen Gerät) bearbeitet.

Eine definierte Menge an cortisolspezifischen Kaninchen-Antikörpern sind an ein Polystyren-Bett gebunden. Diese Versuchseinheit wird mit dem Patientenserum und einer mit alkalischer Phosphatase konjugierten Cortisolmenge für 30 Minuten bei 37 Grad Celsius mit intermittierenden Bewegungen inkubiert. Je nach Cortisolmenge im Patientenserum wird ein gewisses Verhältnis an Antikörperstellen besetzt. Ungebundener Phosphatase-Cortisol-Komplex wird mit Hilfe einer Zentrifugalwäsche entfernt. In einem weiteren Arbeitsgang wird die lichtausstrahlende Substanz beigefügt und für weitere 10 Minuten inkubiert. Das chemiluminiszierende Substrat ist ein Phosphatester des Adamantyl Dioxetan (4-methoxy-4-3 phosphatephenyl-spiro-1,2-dioxetan-3,2-adamantan) in einem 2-amino-2-methyl-1-propanol-Puffer, der in Gegenwart der alkalischen Phosphatase hydrolysiert wird. Es entsteht eine instabile Verbindung, die während ihres Zerfalls Licht emittiert - dieses wird photometrisch gemessen. Der gebundene Komplex - und damit die Photonenausstrahlung - ist indirekt proportional zur Cortisol-Konzentration der Patientenprobe.

Laut Hersteller besteht keine Kreuzreaktion mit Dexamethason, dagegen in 10,2% der Fälle mit Prednisolon. Folgende Referenzwerte sind für die Serum-

Cortisolbestimmung einer Serumprobe (venöses Blut ohne Antikoagulans) vorgegeben worden:

- morgens- 50 - 250 [ng / ml]
- abends- 25 - 175 [ng / ml]

Die untere Nachweisgrenze liegt bei 10 [ng / ml] Cortisol.

3.10 Datenanalyse

Die Erfassung der Daten wurde mit SPSS und EXCEL und deren statistische Auswertung wurde anhand des U-Testes (Wilcoxon, Mann and Whitney) und der Kruskal-Wallis Analyse durchgeführt.

4 Untersuchungsergebnisse

4.1 Vergleich beider Studienarme - objektive Parameter

In dieser Untersuchung werden die absolute Anzahl der Emesis-Episoden, deren Verteilung an Tag 1 bis Tag 3, sowie Veränderungen im Appetit- und Stuhlgangverhalten beobachtet. Diese Daten sind die objektiven Parameter der Studie. In den Abb.2 bis Abb.4 wird die Verteilung der Emesis-Episoden in beiden Gruppen dargestellt. Unter dem Aspekt der chemotherapieinduzierten Emesis werden 121 Fälle beobachtet, wobei folgende Ereignisse auftreten:

4.1.1 Emesis in der akuten Phase (Tag 1)

In den ersten 24 Stunden nach Applikation der zytostatischen Substanz, die definitionsgemäß die akute Phase der Chemotherapie darstellt, sind in der HD DEX (20 mg) Gruppe 34 (63 %) Patientinnen ohne emetische Episode, 14 (25,9 %) sind größtenteils und 3 (5,5 %) zum Teil erfolgreich antiemetisch therapiert worden. In 3 (5,5 %) Fällen versagte die Therapie.

In dem 8 mg Dexamethason-Arm (MD DEX) hingegen sind 44 (65,7 %) Patientinnen frei, 14 (20,9 %) größtenteils und 6 (8,9 %) zum Teil ohne Emesis. Mehr als 5 Emesisepisoden (Therapieversager) erleiden 3 (4,5 %) Patientinnen. Keine der untersuchten Therapieformen zeigt sich nach der Kruskal-Wallis Analyse als statistisch signifikant überlegen.

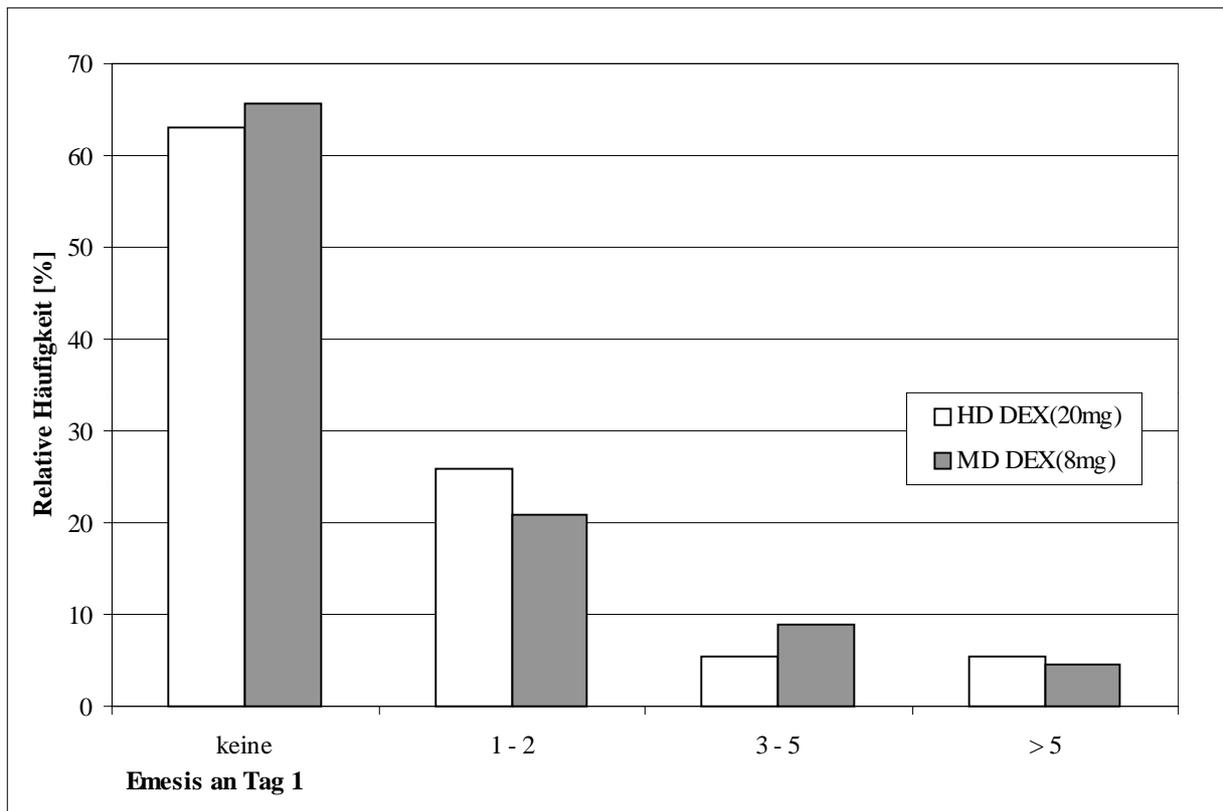


Abb.2: Häufigkeit von Emesis bei den Patientinnen in der akuten Phase (Tag 1), n.s.

4.1.2 Emesis in der verzögerten Phase (Tag 2- 3)

In der 20 mg Dexamethason Gruppe (HD DEX) sind 40 (74 %) Patientinnen an Tag 1, bzw. 43 (79,6 %) an Tag 2 ohne Emesis. 7 (13 %) bzw. 7 (13 %) verbleiben größtenteils, und 4 (7,4 %) bzw. 3 (5,6 %) zum Teil ohne emetische Ereignisse. Bei 3 (5,6 %) Fällen, bzw. in 1 (1,9 %) Fall muß von einem Versagen der Therapie ausgegangen werden. Hingegen tritt Emesis folgendermaßen in der 8 mg Dexamethason Gruppe (MD DEX) auf: 42 (62,7 %) und 51 (76,1 %) Patientinnen verbleiben ein und zwei Tage nach Therapiebeginn ohne Emesis. 16 (23,9 %) und 10 (14,9 %) haben ein bis zwei Emesis-Episoden. Weiterhin leiden 7 (10,4 %) und 4 (6 %) an drei bis fünf Episoden; bei 2 (3 %) an Tag 2 und 2 (3 %) an Tag 3 versagt die anti-emetische Therapie.

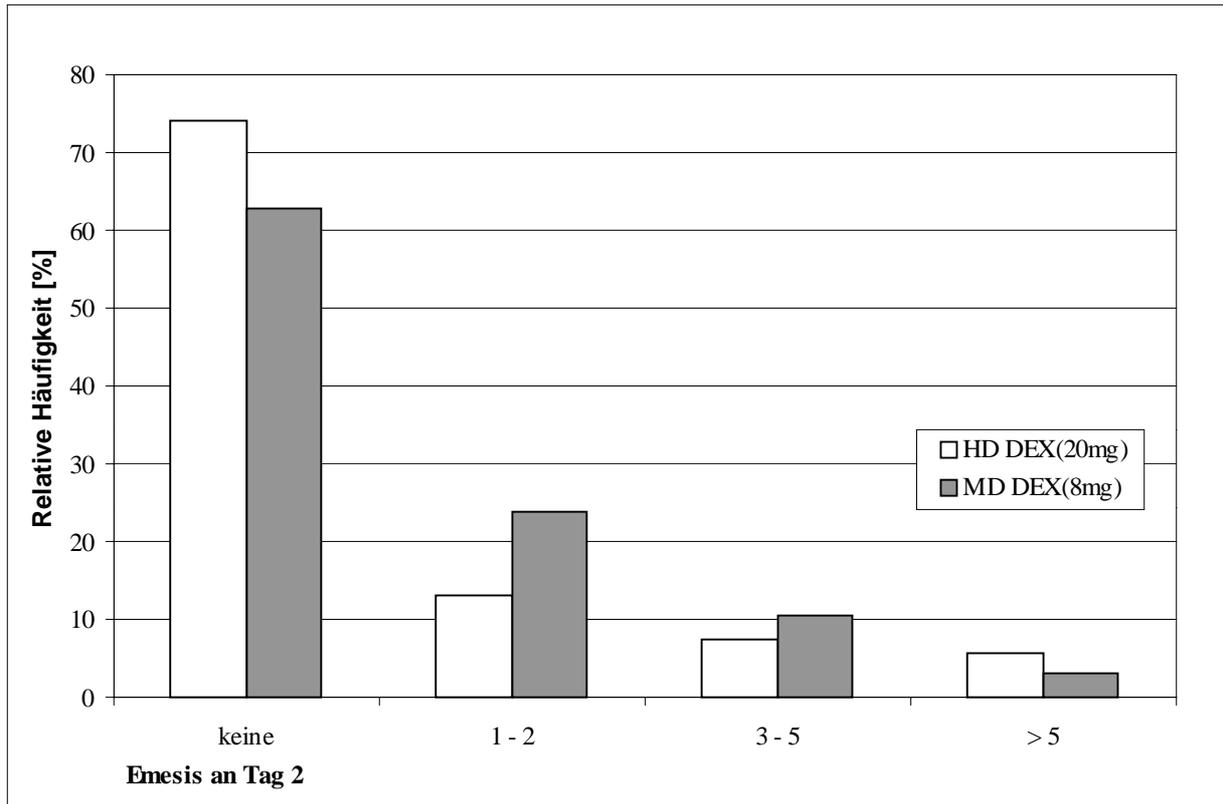


Abb.3: Häufigkeit von Emesis bei den Patientinnen in der verzögerten Phase (Tag 2), ns.

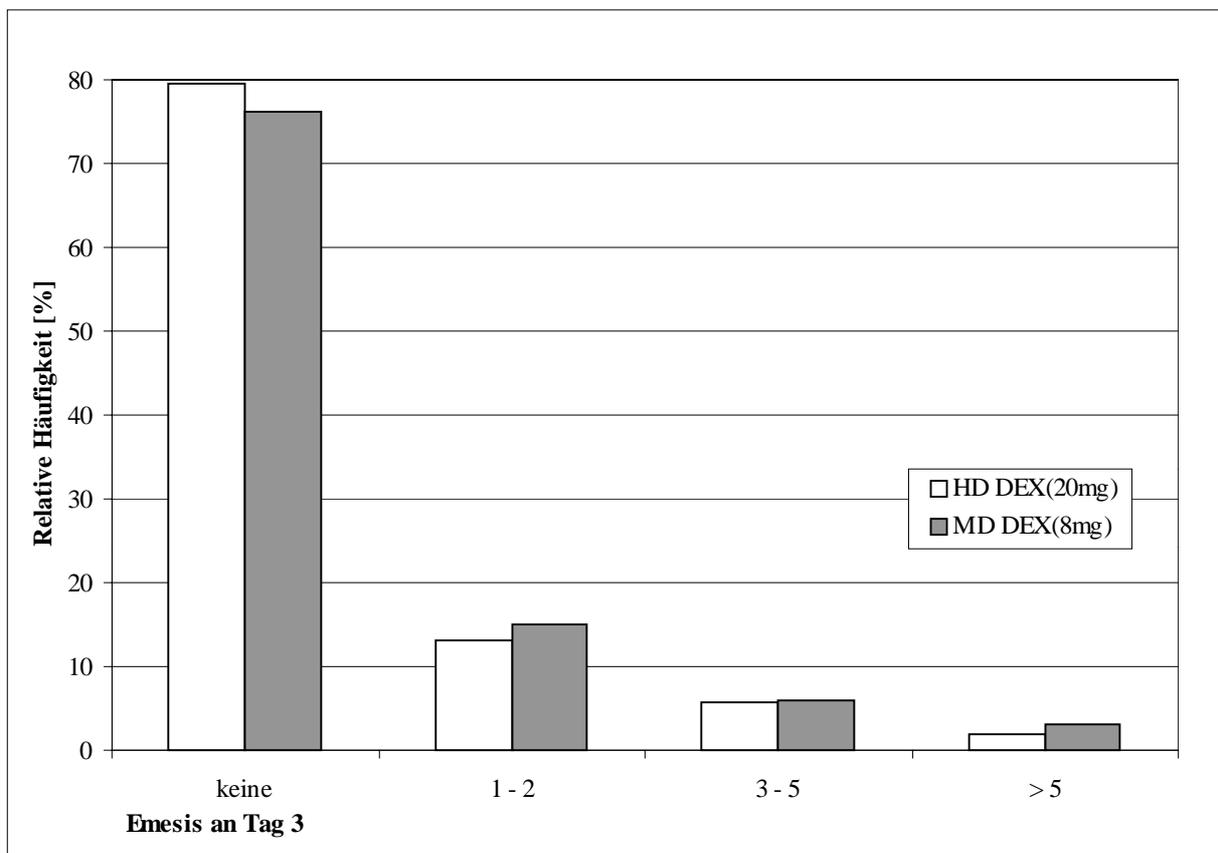


Abb.4: Häufigkeit von Emesis in der verzögerten Phase (Tag 3), ns.

Auch an den zwei folgenden Tage der Chemotherapie konnte keine der Strategien ein nach der Kruskal-Wallis Analyse berechnetes signifikant besseres Ergebnis erzielen.

4.1.3 Appetit- und Stuhlgangverhalten

In den zwei folgenden Tabellen (Tab.10 und Tab.11) sind die Veränderungen im Appetit- und Stuhlgangverhalten der 121 Patientinnen dargestellt. Diese Werte werden nach Behandlungsgruppen aufgeschlüsselt und bezeichnen mit „nein“ Appetitlosigkeit, bzw. keinen Stuhlgang und mit „ja“ für die Patientin üblichen Appetit, bzw. übliches Stuhlgangverhalten. Innerhalb beider Parameter treten nach der Kruskal-Wallis Analyse keine signifikanten Unterschiede auf.

Tab.10: Appetitverhalten der Patientinnen während der Studie - Verteilung der Häufigkeiten in [%], n.s.

Appetit an	HD DEX (20mg)		MD DEX (8mg)	
	nein	ja	Nein	ja
Tag 0	5,6	94,6	6	94
Tag 1	66,7	33,3	71,6	28,3
Tag 2	31,5	68,5	40,3	59,7
Tag 3	29,9	70,1	29,9	70,1

Tab.11: Änderungen im Stuhlgangverhalten der Patientinnen während der Studie - Verteilungen der relativen Häufigkeiten in [%], n.s.

Stuhlgang an	HD DEX (20mg)		MD DEX (8mg)	
	nein	ja	Nein	ja
Tag 0	11,1	88,9	8,9	91
Tag 1	38,9	61,1	43,3	56,7
Tag 2	31,5	68,5	37,3	62,7
Tag 3	20,4	79,6	31,3	68,7

4.2 Vergleich beider Studienarme - subjektive Parameter

Im Rahmen dieser Untersuchung, sind neben objektiven Parametern (siehe Kap.4.1) auch subjektive Parameter berücksichtigt worden. Im einzelnen werden folgende Parameter nach ihrer Häufigkeitsverteilung beobachtet: Übelkeit in der akuten und verzögerten Phase, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wunsch nach Wiederholung der antiemetischen Therapie sowie die Fragen der Rotterdam Symptoms Checklist.

4.2.1 Übelkeit in der akuten Phase (Tag 1) - Strichliste

In der akuten Phase sind in der Gruppe HD DEX (20 mg) 34 (63 %) Patientinnen frei, 8 (14,8 %) bzw. 6 (11,1%) größtenteils / zum Teil ohne Übelkeit; 6 (11,1%) klagen über mehr als 5 Übelkeitsepisoden.

Dagegen besteht in der Gruppe MD DEX (8mg) in 33 Fällen (49,2 %) eine vollständige Übelkeitskontrolle. Weiterhin sind 19 (28,3 %) bzw. 4 (6 %) Patientinnen größtenteils/ zum Teil ohne Übelkeitssymptome; bei 11 (16,4 %) Patientinnen muß von einem Versagen der Therapie ausgegangen werden.

In Abb.5 werden die unterschiedlichen Häufigkeiten der Gruppen HD und MD DEX dargestellt, die jedoch insgesamt keine statistische Relevanz besitzen (berechnet über die Kruskal-Wallis Analyse).

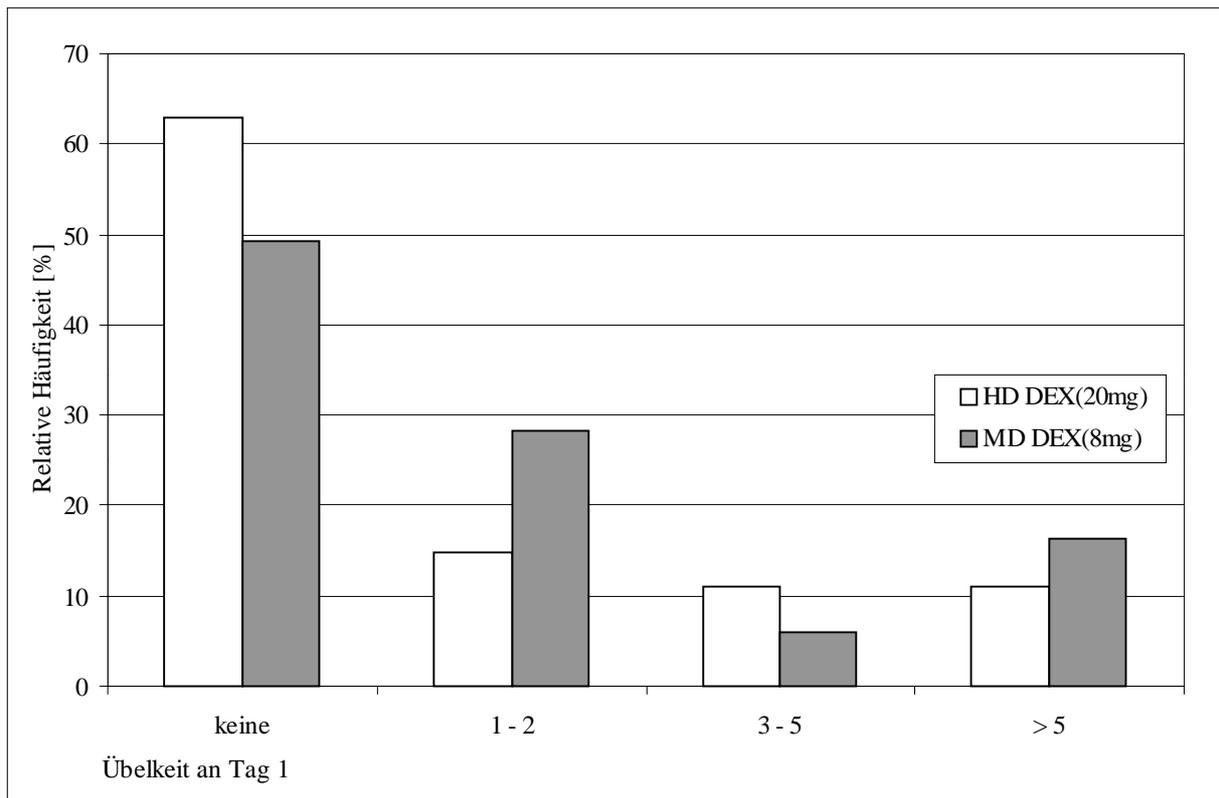


Abb.5: Übelkeit der Patientinnen in der akuten Phase (Tag 1) der Chemotherapie, n.s.

4.2.2 Übelkeit in der verzögerten Phase (Tag 2- 3) - Strichliste

An Tag 2 und Tag 3 der Untersuchung (siehe Abb.6 und Abb.7) sind folgende Häufigkeiten zu beobachten: In der 20 mg Gruppe (HD DEX) sind 34 (63 %) Patientinnen an Tag 2 und 35 (64,8 %) an Tag 3 nach Chemotherapiebeginn erfolgreich, d.h. ohne Übelkeit, behandelt worden. 8 (14,8 %) und 7 (13 %) sind größtenteils frei, 6 (11,1 %) und 8 (14,8 %) sind zum Teil ohne Übelkeitssymptomen und jeweils 6 (11,1 %) und 4 (7,4 %) haben mehr als 5 Übelkeitsepisoden. Folgende Symptommhäufigkeiten sind bei den Patientinnen in der 8 mg Gruppe (MD DEX) zu beobachten: 32 (47,8 %) Patientinnen an Tag 2 und 47 (70,1 %) an Tag 3 nach Therapiebeginn waren frei von Übelkeitssymptomen. Dagegen besitzen 16 (23,9 %) und 6 (9 %) eine zum größten Teil, 7 (10,4 %) und 1(1,5%) eine zum Teil bestehende und 12 (17,9 %) und 13 (19,4 %) keine Übelkeitssymptome.

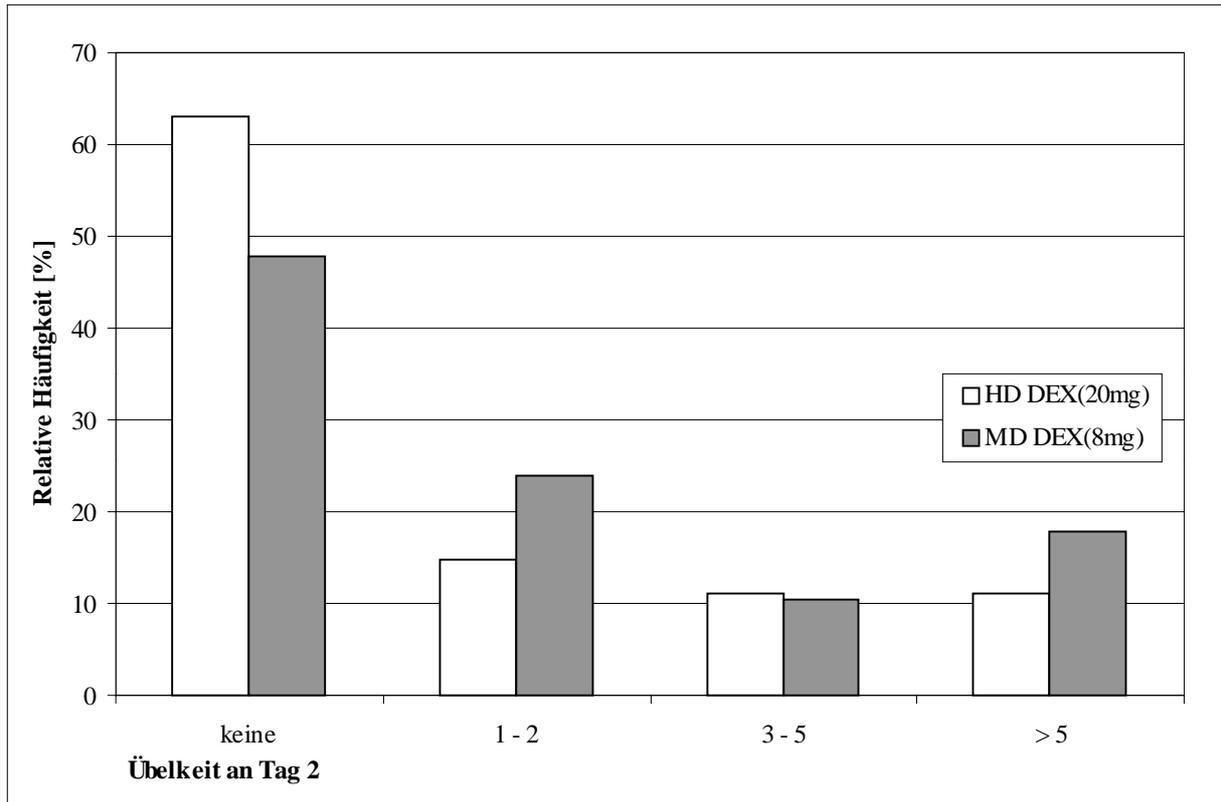


Abb.6: Übelkeit der Patientinnen in der verzögerten Phase (Tag 2), n.s.

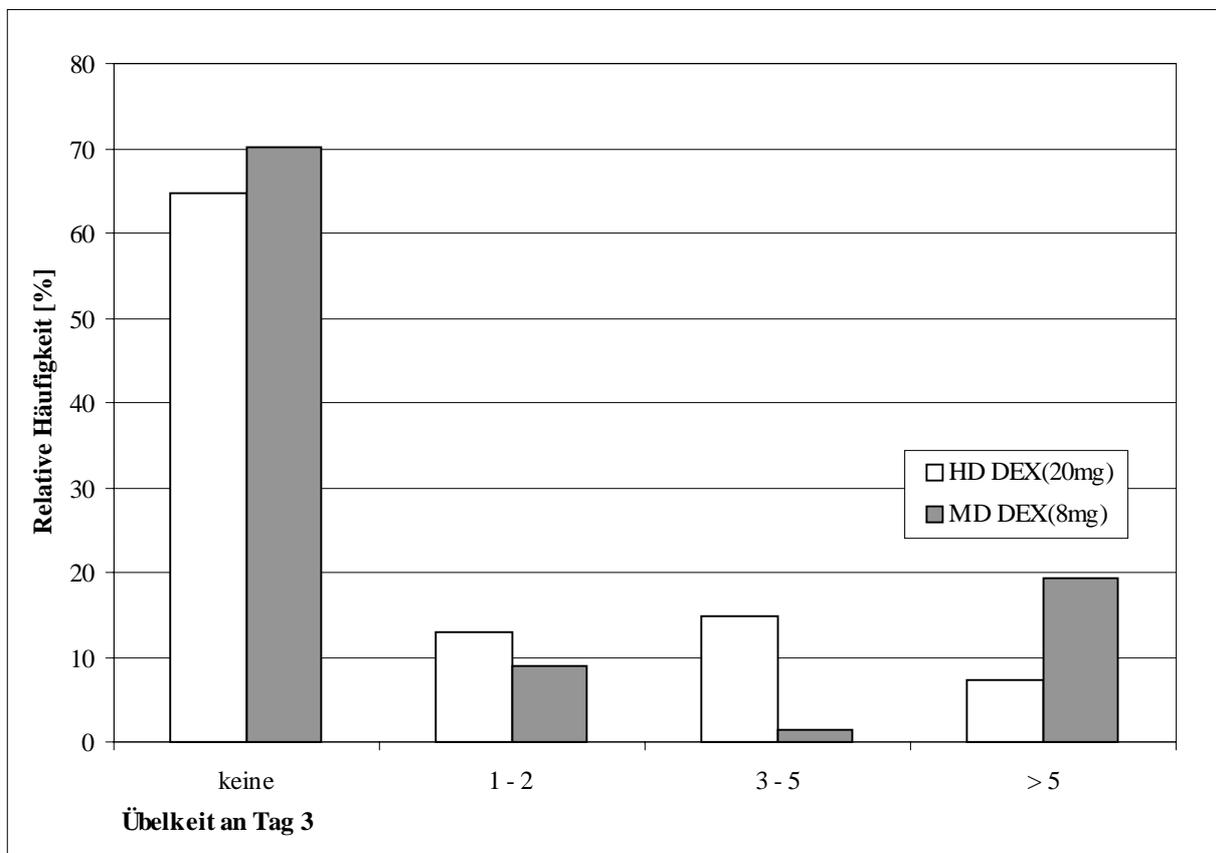


Abb.7: Übelkeit der Patientinnen in der verzögerten Phase (Tag 3), n.s.

Auch während der verzögerten Phase treten nach der Kruskal-Wallis Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den antiemetischen Therapiestrategien auf.

4.2.3 Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wunsch nach Wiederholung der Therapie

Insgesamt betrachtet werden beide Behandlungsstrategien gut vertragen (siehe Abb.8); 44 (81,4 %) der Patientinnen aus der Gruppe HD DEX (20mg) befinden die Wirksamkeit und 35 (64,8 %) die Verträglichkeit der antiemetischen Prophylaxe gut oder sehr gut. 41 (75,9 %) wünschen eine gleiche Strategie in einem nächsten Chemotherapiezyklus wieder.

10 (18,6 %) Patientinnen befinden die antiemetische Therapie mäßig bis nicht wirksam und 19 (35,2 %) geben eine mäßige bis keine Verträglichkeit an. 13 (24,1 %) wünschen vielleicht oder keine Wiederholung der aktuellen antiemetischen Therapie in einem nächsten Zyklus.

52 (77,6 %) bzw. 55 (82,1 %) Patientinnen der Gruppe MD DEX (8mg) schätzten die Verträglichkeit und Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe als gut und sehr gut ein. 55 (82,1 %) wollen mit einer ähnlichen prophylaktischen Therapie fortfahren. Dagegen befinden 12 (17,9 %) Patientinnen die Wirksamkeit dieser Prophylaxe als nur mäßig oder nicht wirksam, und 15 (22,4%) vertragen die Therapie nur mäßig bis nicht. 12 (17,9 %) Patientinnen wünschen in einem nächsten Zyklus vielleicht eine ähnliche oder eine andere Therapie.

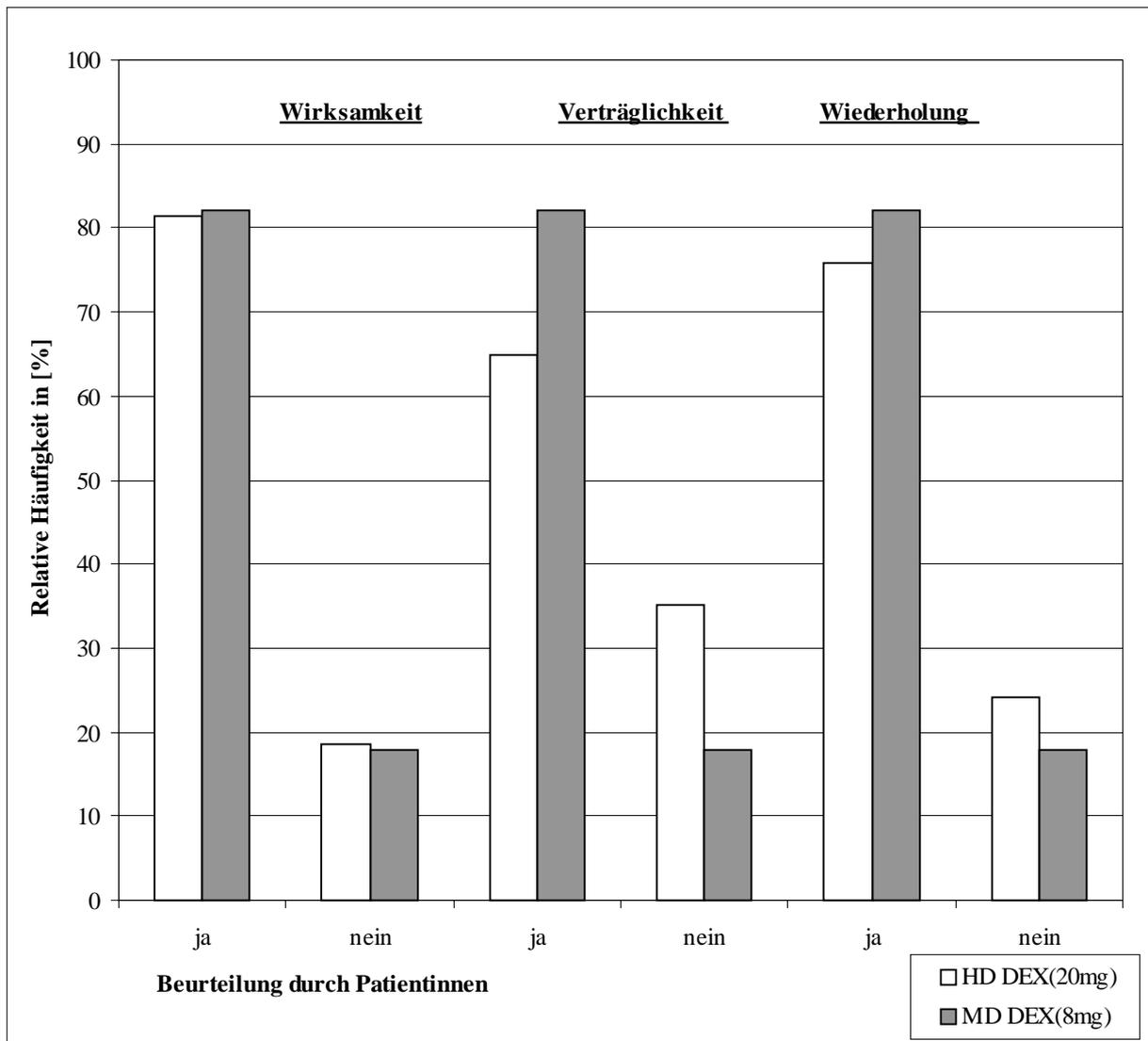


Abb.8: Die Patientinnen beurteilen Wirksamkeit / Verträglichkeit der antiemetischen Therapie sowie äußern den Wunsch nach Wiederholung im nächsten Zyklus, n.s.

4.2.4 Die Parameter der Rotterdam Symptoms Checklist

Die Gruppen HD DEX und MD DEX unterscheiden sich in den Parametern der RSCL nur gering voneinander und weisen nach der Kruskal-Wallis Analyse keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Anhang).

An den einzelnen Beobachtungstagen unterscheiden sich aber einige Parameter in ihrem Ausprägungsgrad deutlich, wenn diese unabhängig von den untersuchten Therapiearmen verglichen werden.

Besonders auffällig sind während der akuten Phase (Tag 0 im Vergleich zu Tag 1) die Aspekte Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Übelkeit und Erbrechen. Dagegen stehen die restlichen Parameter zumindest in dieser Phase an zweiter Stelle. Im Gegensatz dazu dominieren in der verzögerten Phase (Tag 2 und Tag 3) besonders die Parameter Müdigkeit, Energielosigkeit, Schlafstörung, Mundtrockenheit und Appetitlosigkeit.

Da sich die einzelnen Therapiearme nur geringfügig unterscheiden, wird beispielhaft die Verteilung von Nausea und Emesis als Bestandteile des Beschwerdebogens während der viertägigen Untersuchung graphisch dargestellt (Abb.9 bis Abb.16). Nausea und Emesis haben an Tag 0 eine ähnliche Verteilung, so daß vergleichbare Voraussetzungen angenommen werden können.

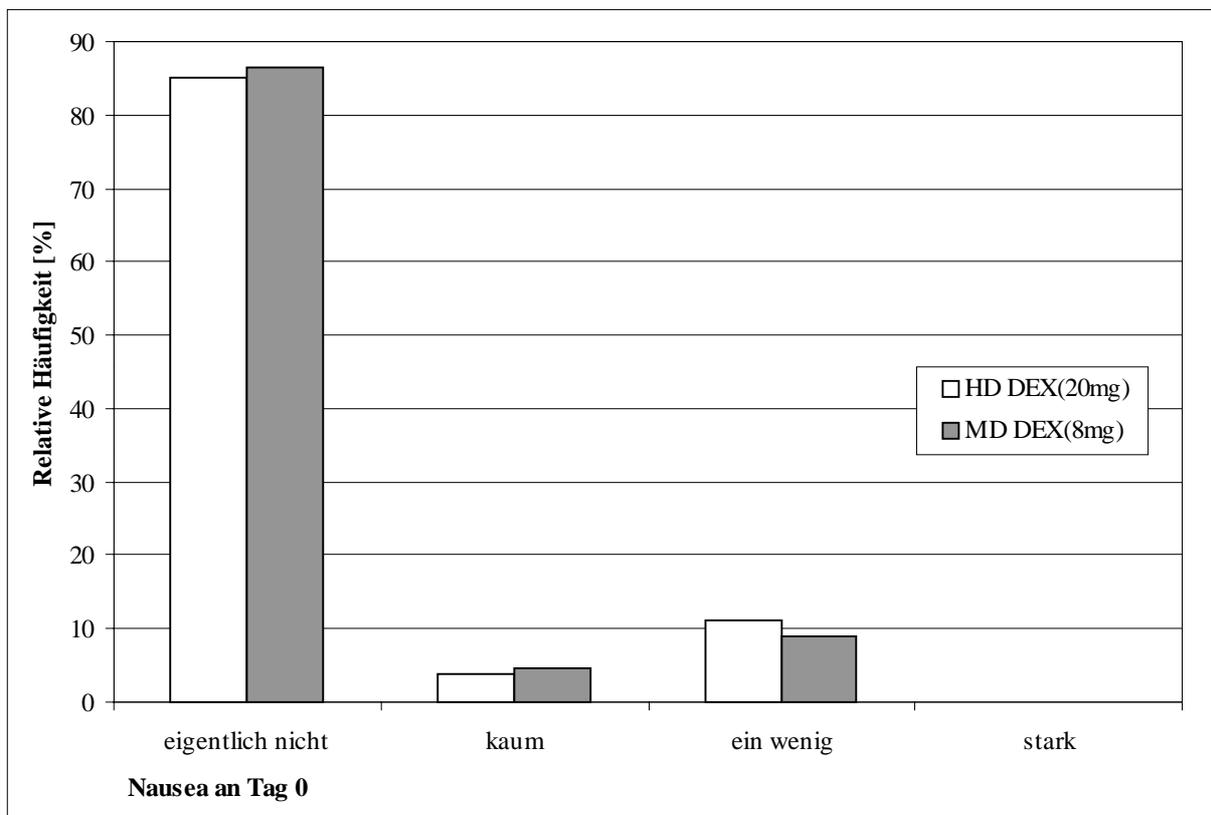


Abb.9: Antizipierte Übelkeit der Patientinnen an Tag 0.

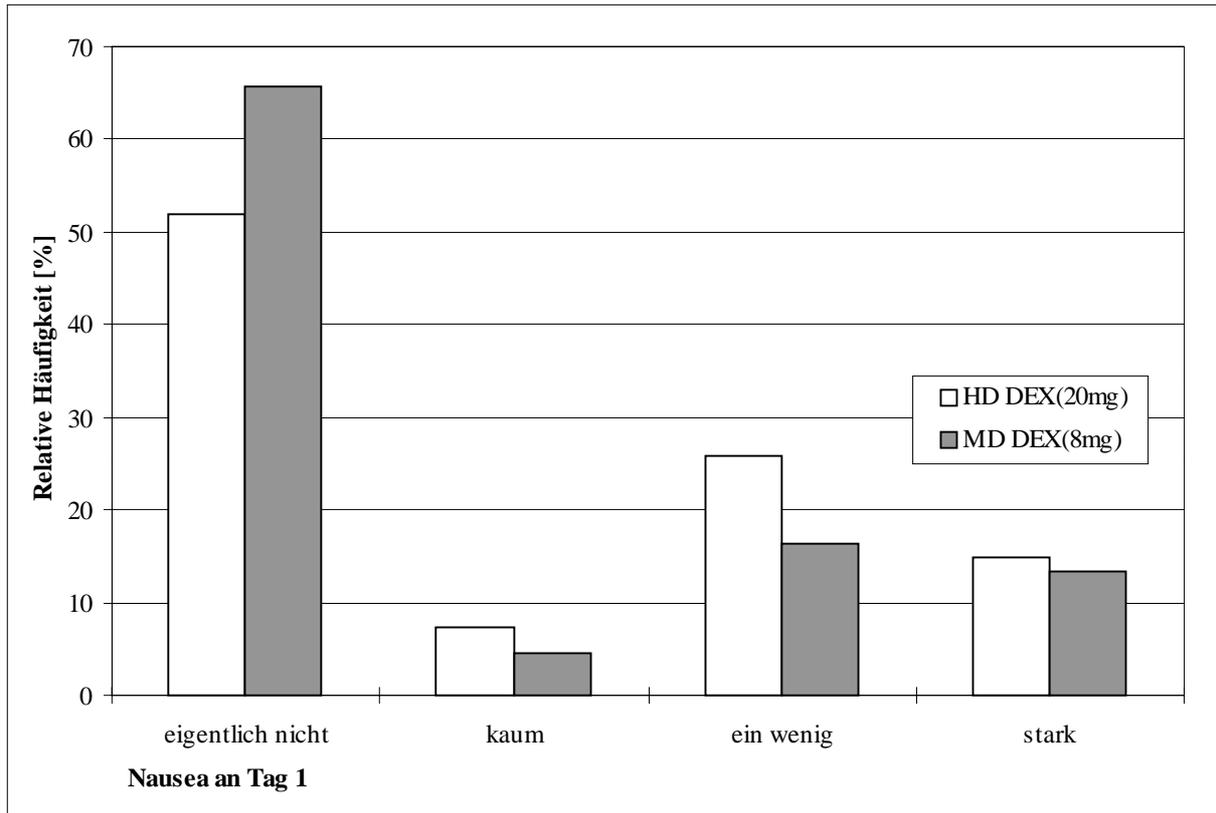


Abb.10: Übelkeit der Patientinnen während der akuten Phase (Tag 1), n.s.

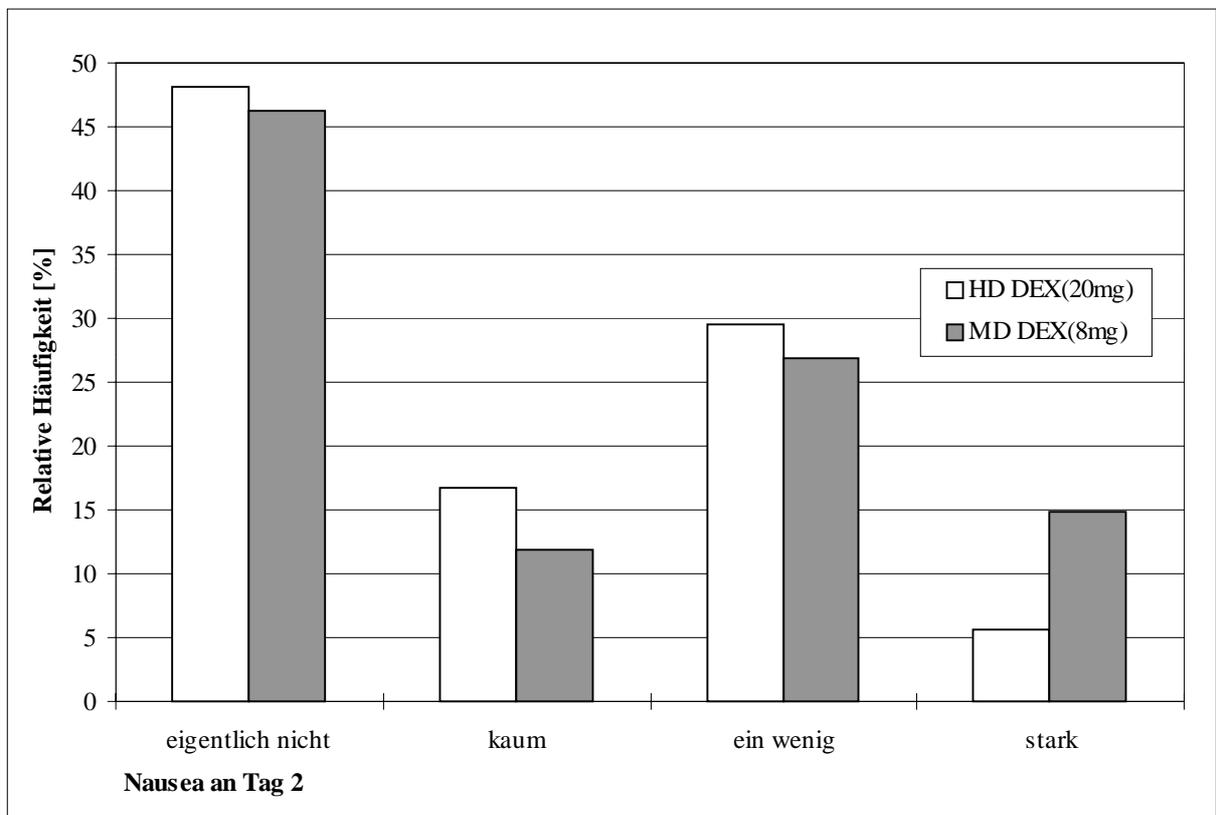


Abb.11: Übelkeit der Patientinnen während der verzögerten Phase (Tag 2), n.s.

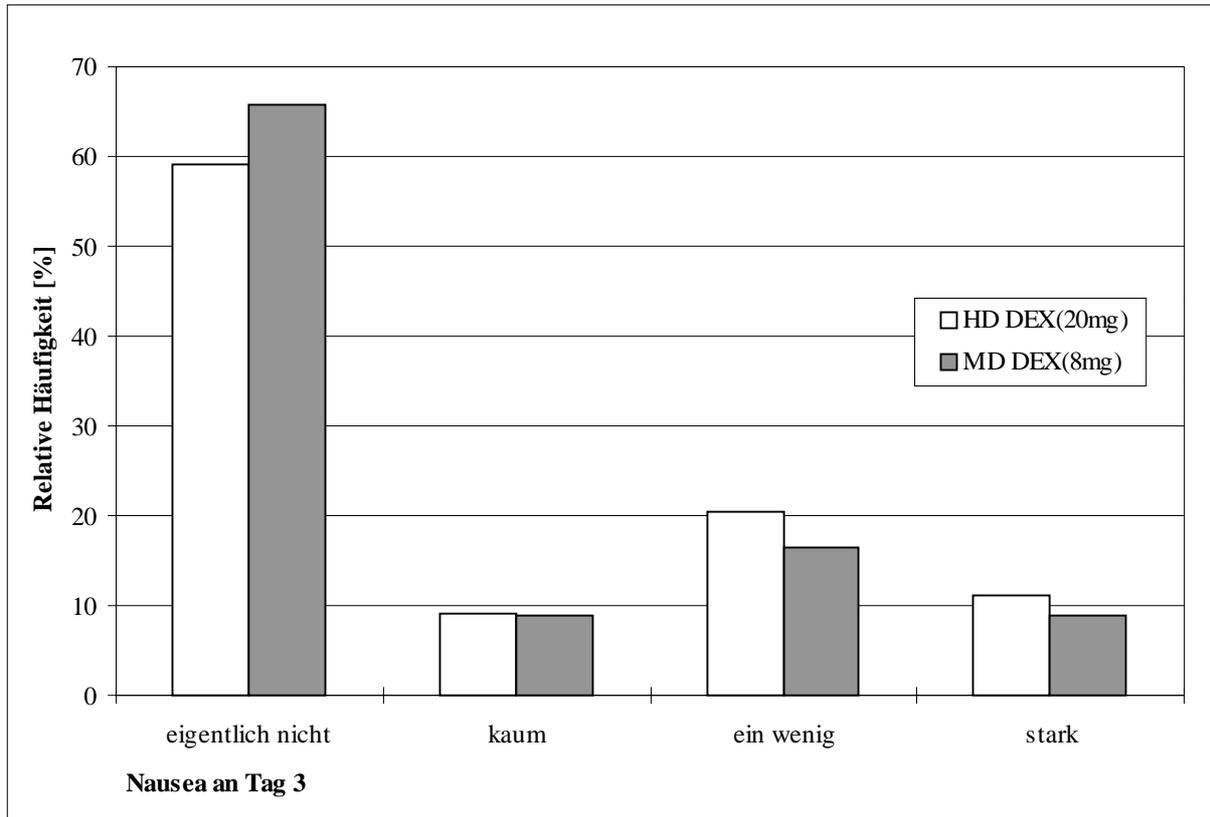


Abb.12: Übelkeit der Patientinnen während der verzögerten Phase (Tag 3), n.s.

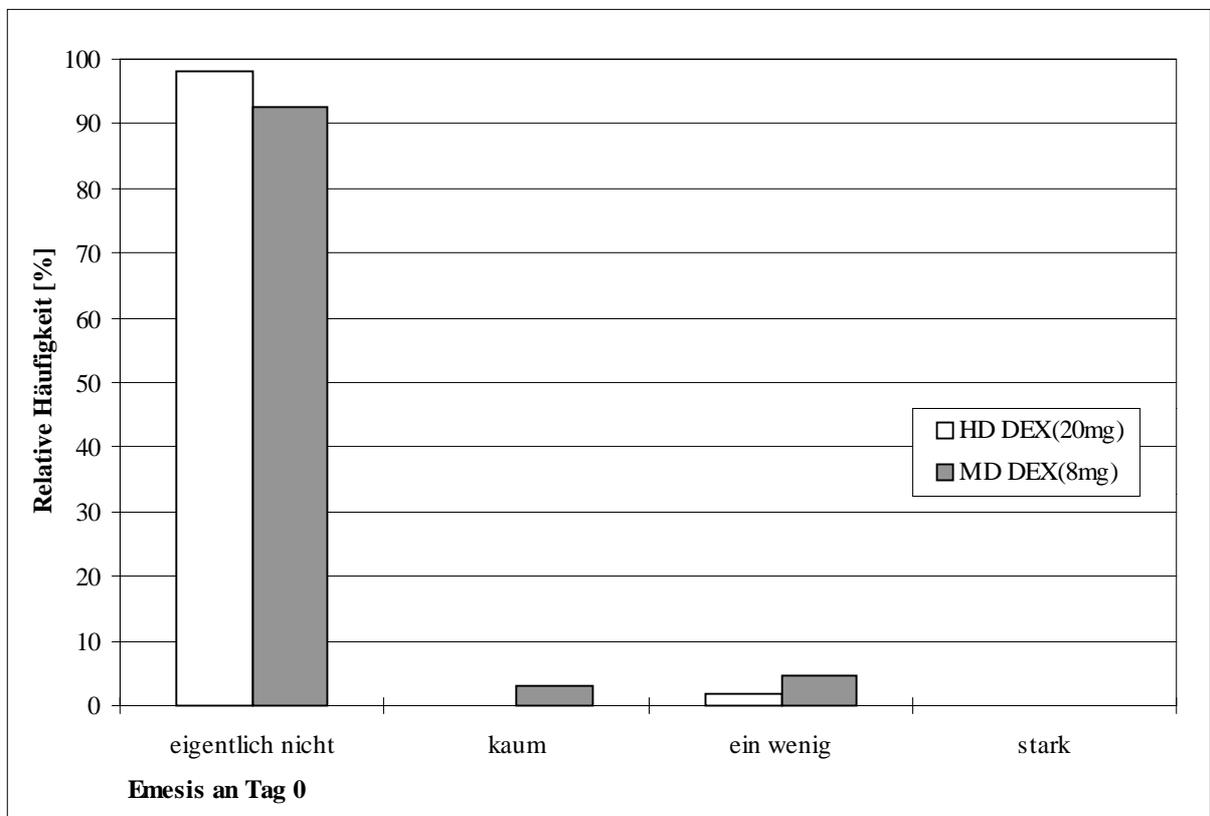


Abb.13: Antizipiertes Erbrechen der Patientinnen an Tag 0.

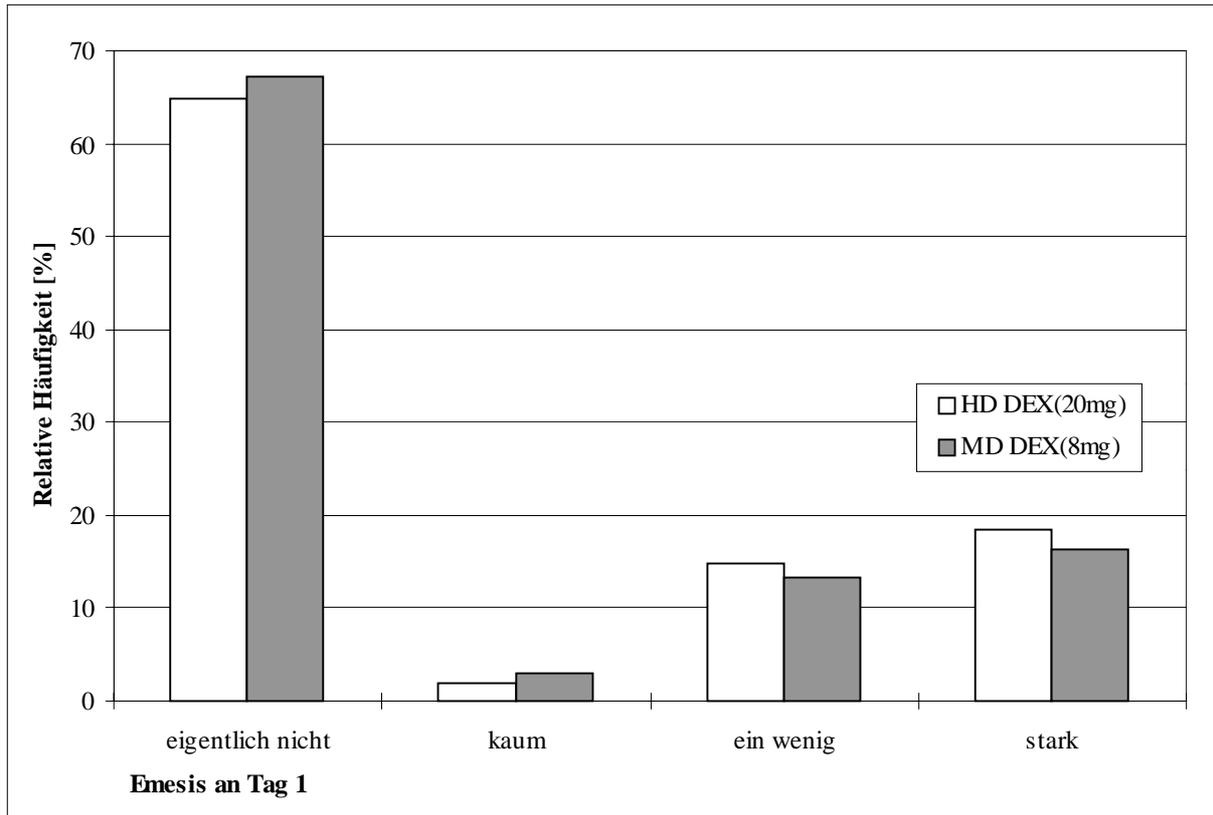


Abb.14: Erbrechen der Patientinnen während der akuten Phase (Tag 1), n.s.

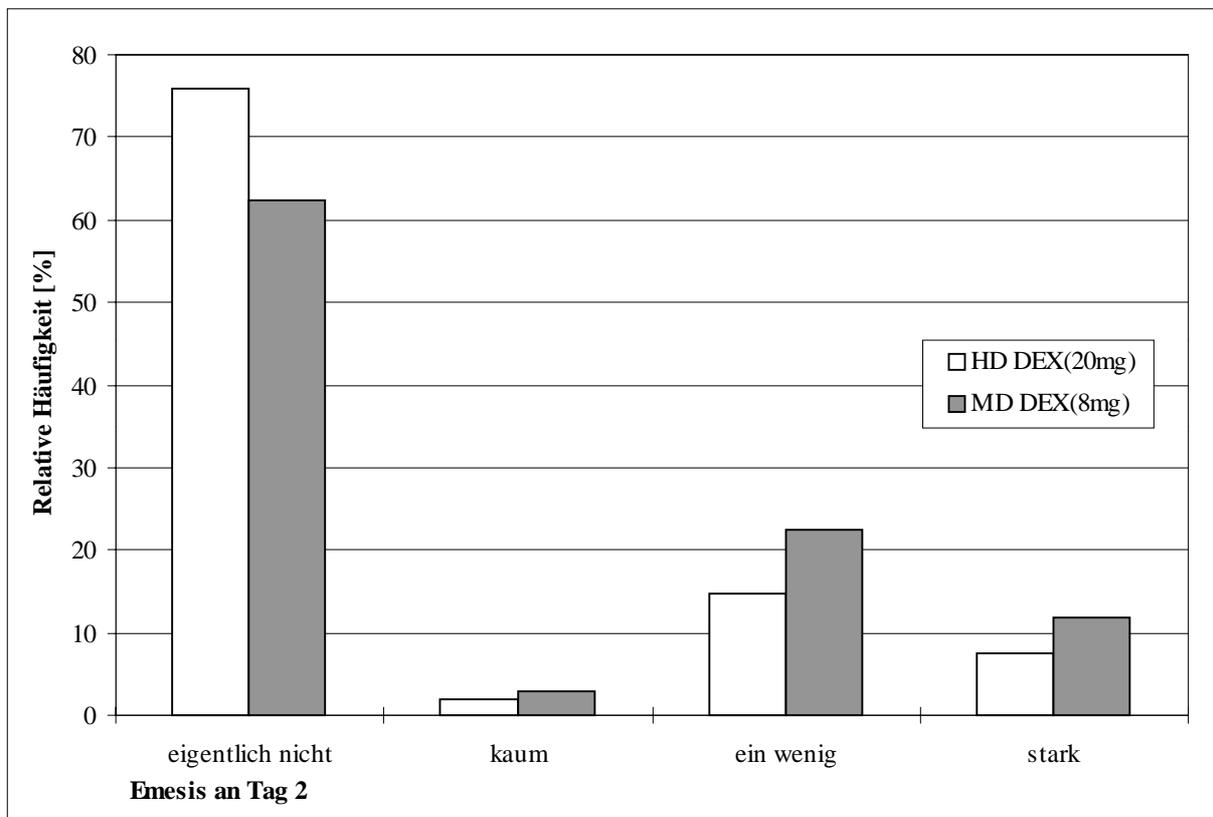


Abb.15: Erbrechen der Patientinnen während der verzögerten Phase (Tag 2), n.s.

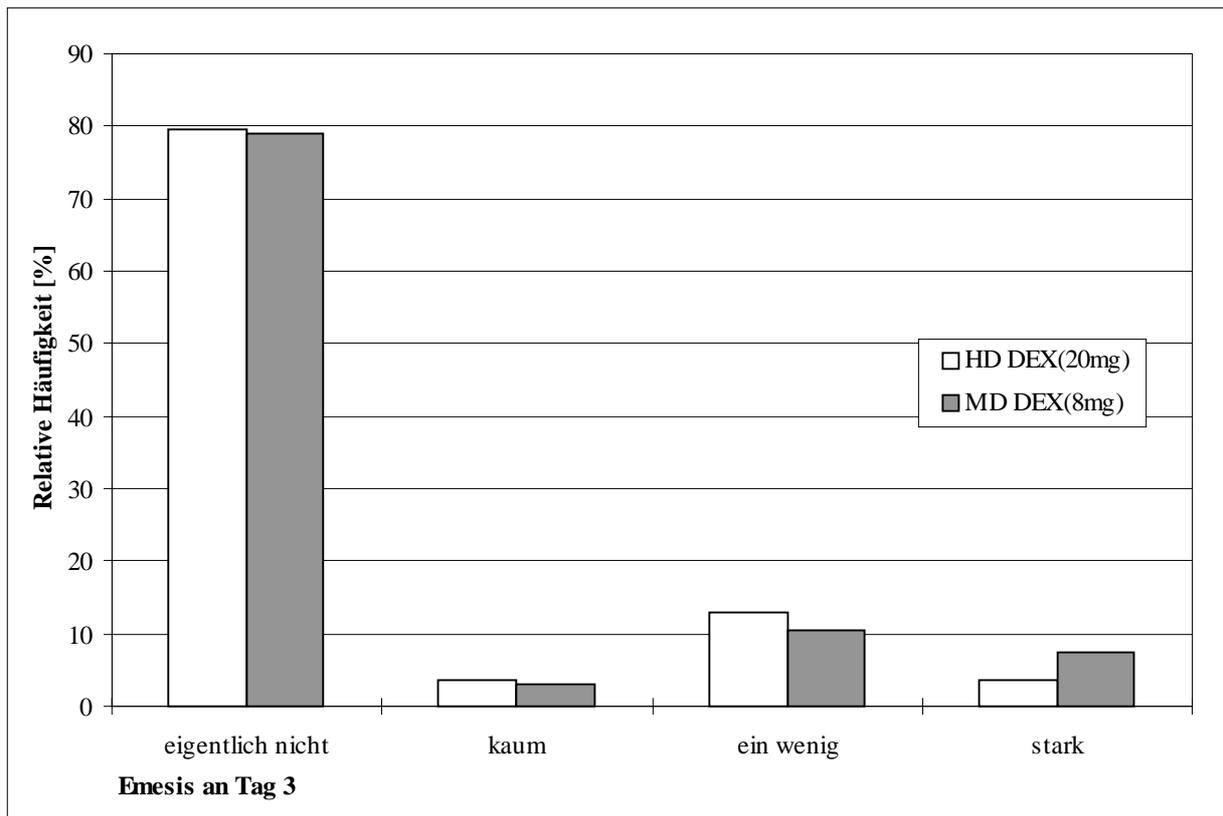


Abb.16: Erbrechen der Patientinnen während der verzögerten Phase (Tag 3), n.s.

Abschließend betrachtet besitzen die Behandlungsalternativen HD DEX (20 mg) und MD DEX (8mg) keine statistisch relevante Auswirkung auf die subjektiven Parameter der Rotterdam Symptoms Checklist.

4.3 Vergleich der Serum Cortisol-Spiegel in beiden Studienarmen

Vor der Chemotherapie erkennt man eine vergleichbar ähnliche Verteilung der einzelnen Serum Cortisol-Spiegel (siehe Tab.12 und Tab.13) , d.h. die Cortisol-Werte vor der antiemetischen Prophylaxe (Tag 0) in Abb.17 bis Abb.20 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen. Ebenso treten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Cortisol-Werte nach der Chemotherapie (Tag 2) auf (siehe Abb.17 bis Abb.20).

Tab.12: Häufigkeiten der Cortisol-Werte an Tag 0 und Tag 2 in der HD DEX Gruppe.

HD DEX (20 mg)	Tag 0	Tag 2
Mittelwert	199,7	71,4
Median	171	18,4
Standardabweichung	83,9	98,4
Minimum	92	10
Maximum	461	380

Tab.13: Häufigkeiten der Cortisol-Werte an Tag 0 und Tag 2 in der MD DEX Gruppe.

MD DEX (8 mg)	Tag 0	Tag 2
Mittelwert	180,8	75,7
Median	165	22,3
Standardabweichung	76,3	83,3
Minimum	52,9	10
Maximum	395	433

Zwischen den Verteilungen der Cortisol-Serumwerte an Tag 0 sowie an Tag 2 (siehe Anhang Tab.19 und Tab.20) in den Gruppen HD DEX (20 mg) und MD DEX (8 mg) besteht nach der Kruskal-Wallis Analyse kein signifikanter Unterschied.

Eine höhere Steroidgabe zur Emesis-Prophylaxe führt zu verstärkter Cortisol-Supprimierung. Die Cortisol-Werte in der HD DEX (20 mg) Gruppe sind an Tag 2 im Vergleich zu der MD DEX (8 mg) Gruppe niedriger. Diese verstärkte Supprimierung spiegelt sich in der Differenz-Verteilung in beiden Therapiestrategien wieder (siehe Abb.21 und Anhang Tab.21). Die Differenz zwischen dem Cortisol-Wert vor (Tag 0) und nach der Chemotherapie (Tag 2) ist nach der Kruskal-Wallis Analyse mit einem p-Wert von 0,040 in der HD DEX (20 mg) Gruppe höher.

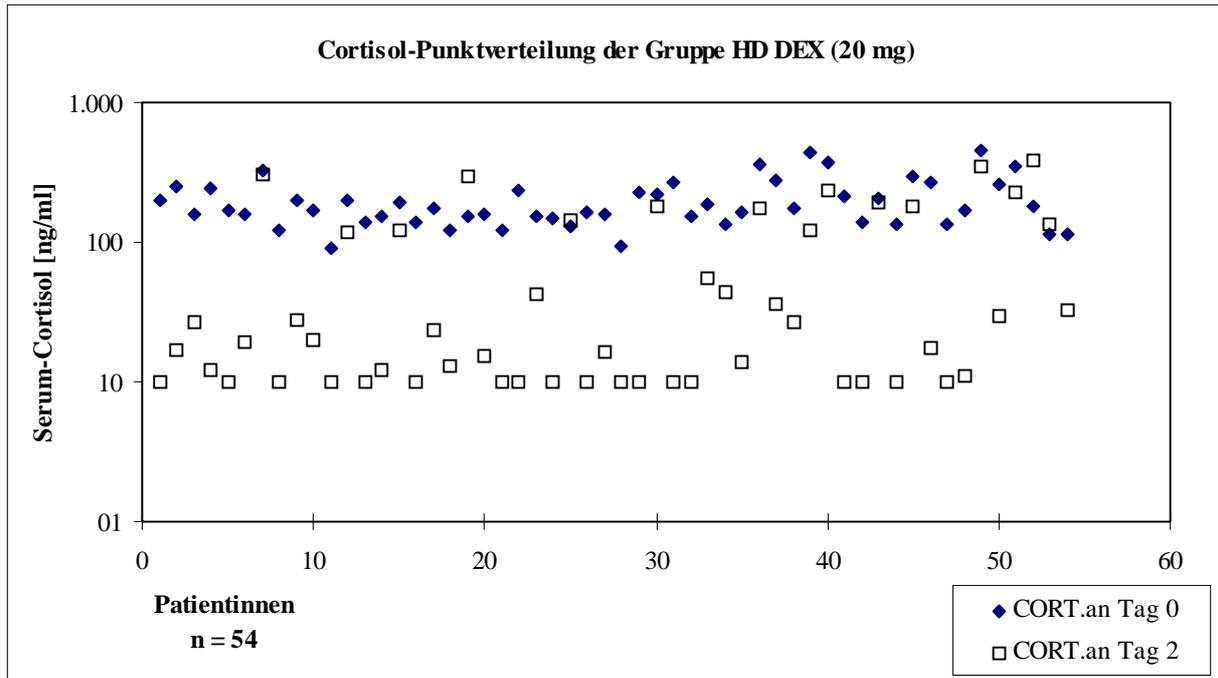


Abb.17: Punktverteilung der Serum-Cortisolwerte in der HD DEX (20 mg) Gruppe an Tag 0 und Tag 2 Chemotherapie.

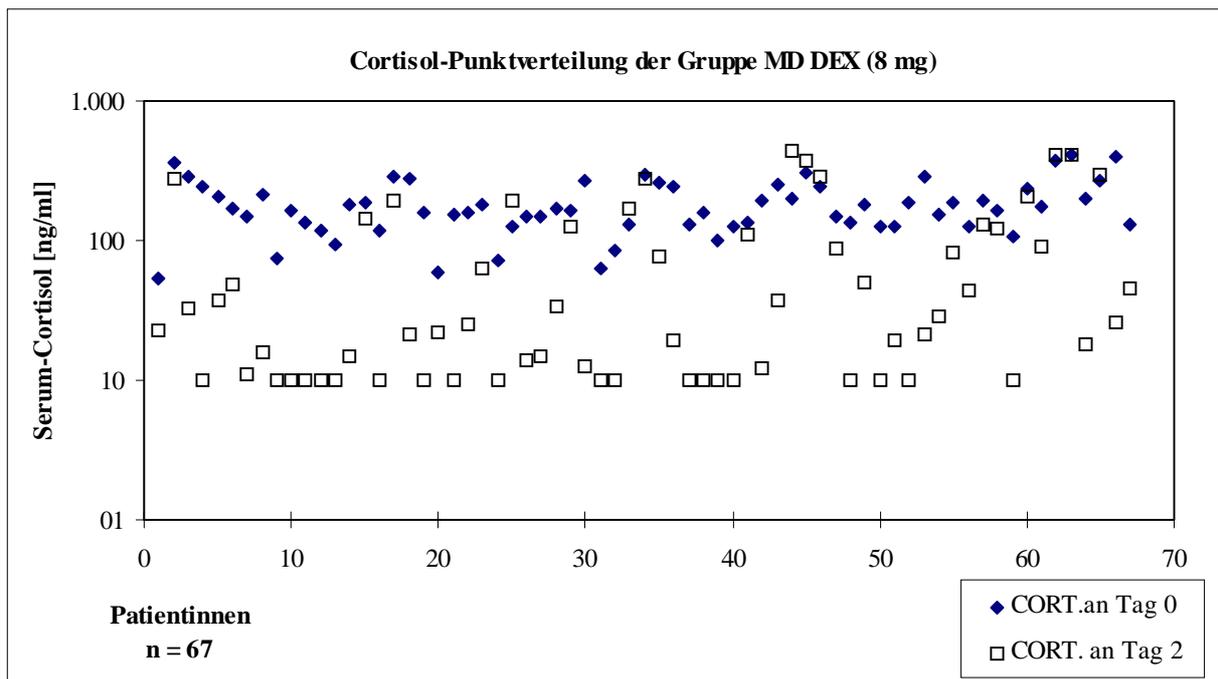


Abb.18: Punktverteilung der Serum-Cortisolwerte in der MD DEX (8 mg) Gruppe an Tag 0 und Tag 2 Chemotherapie.

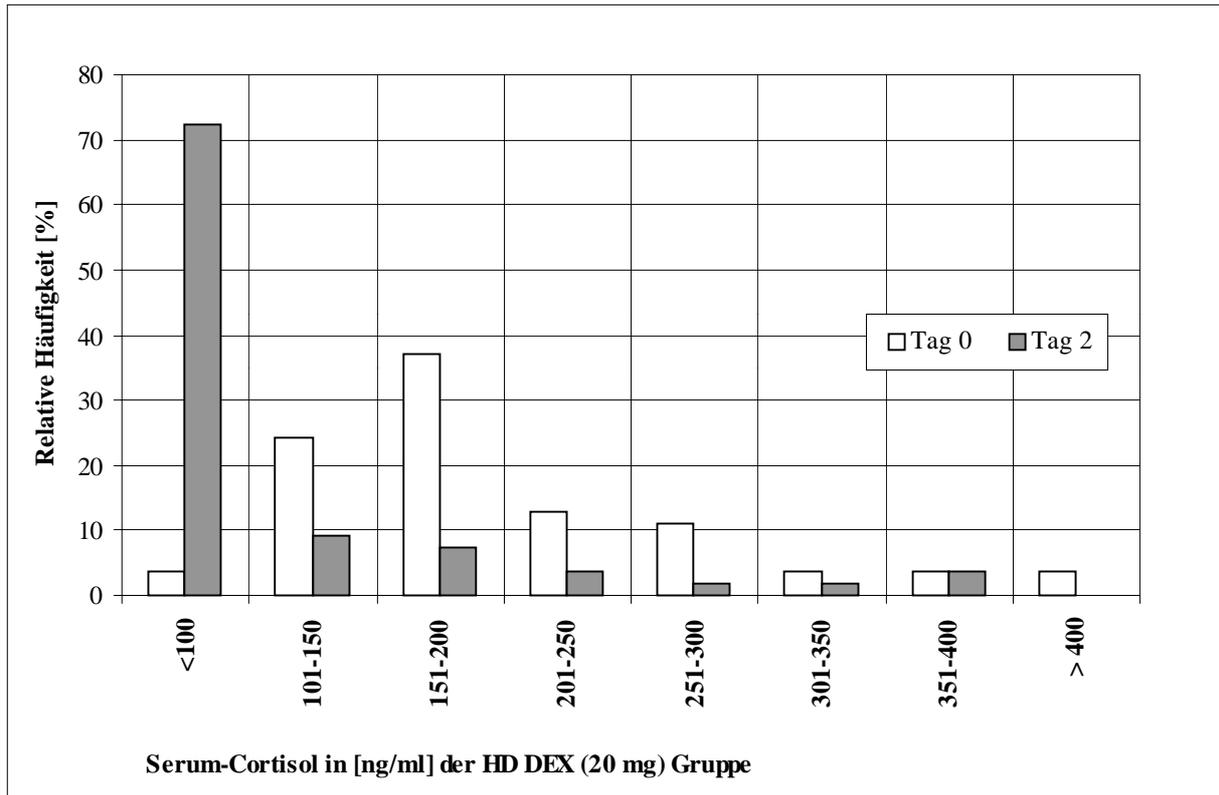


Abb.19: Verteilung der Serum-Cortisolwerte in der Gruppe HD DEX (20mg) -Vergleich Tag 0 mit Tag 2.

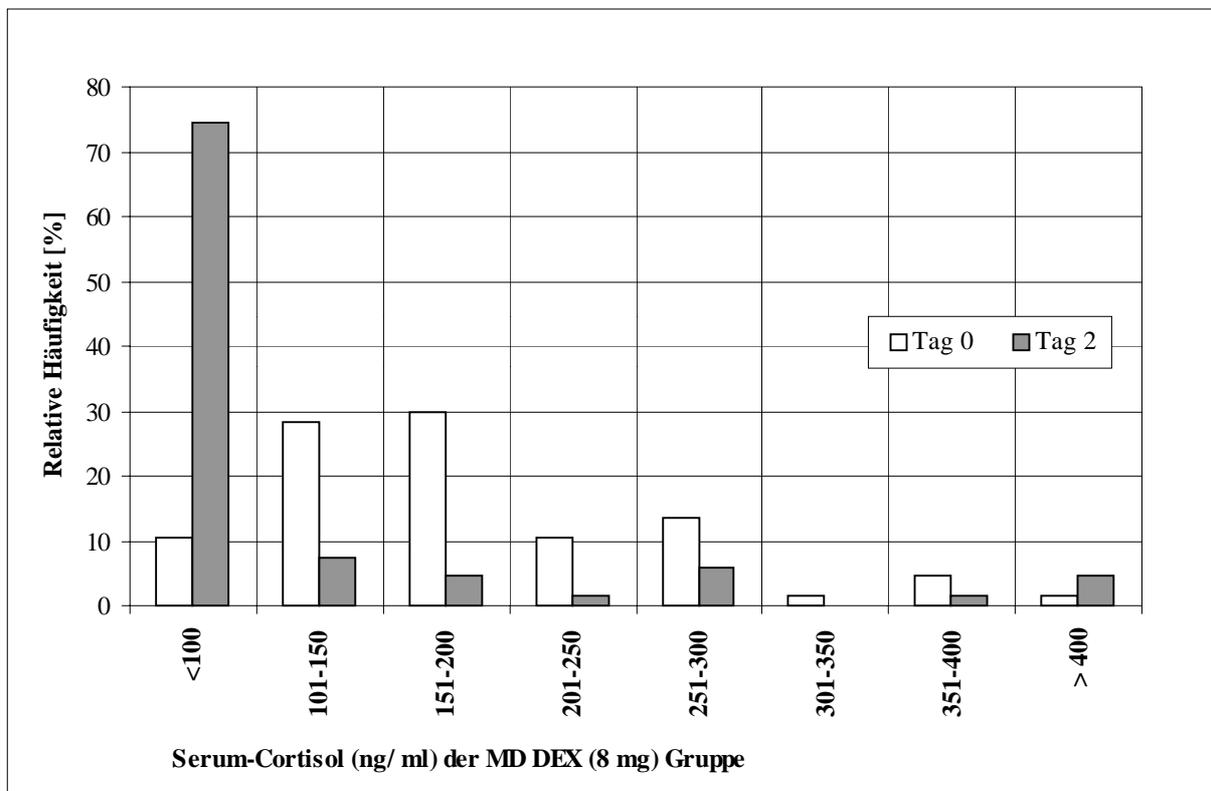


Abb.20: Verteilung der Serum-Cortisolwerte in der Gruppe MD DEX (8 mg) -Vergleich Tag 0 mit Tag 2.

Die Differenz zwischen dem Serum-Cortisol an Tag 0 und Tag 2 besitzt in den einzelnen Therapiegruppen folgende Verteilung:

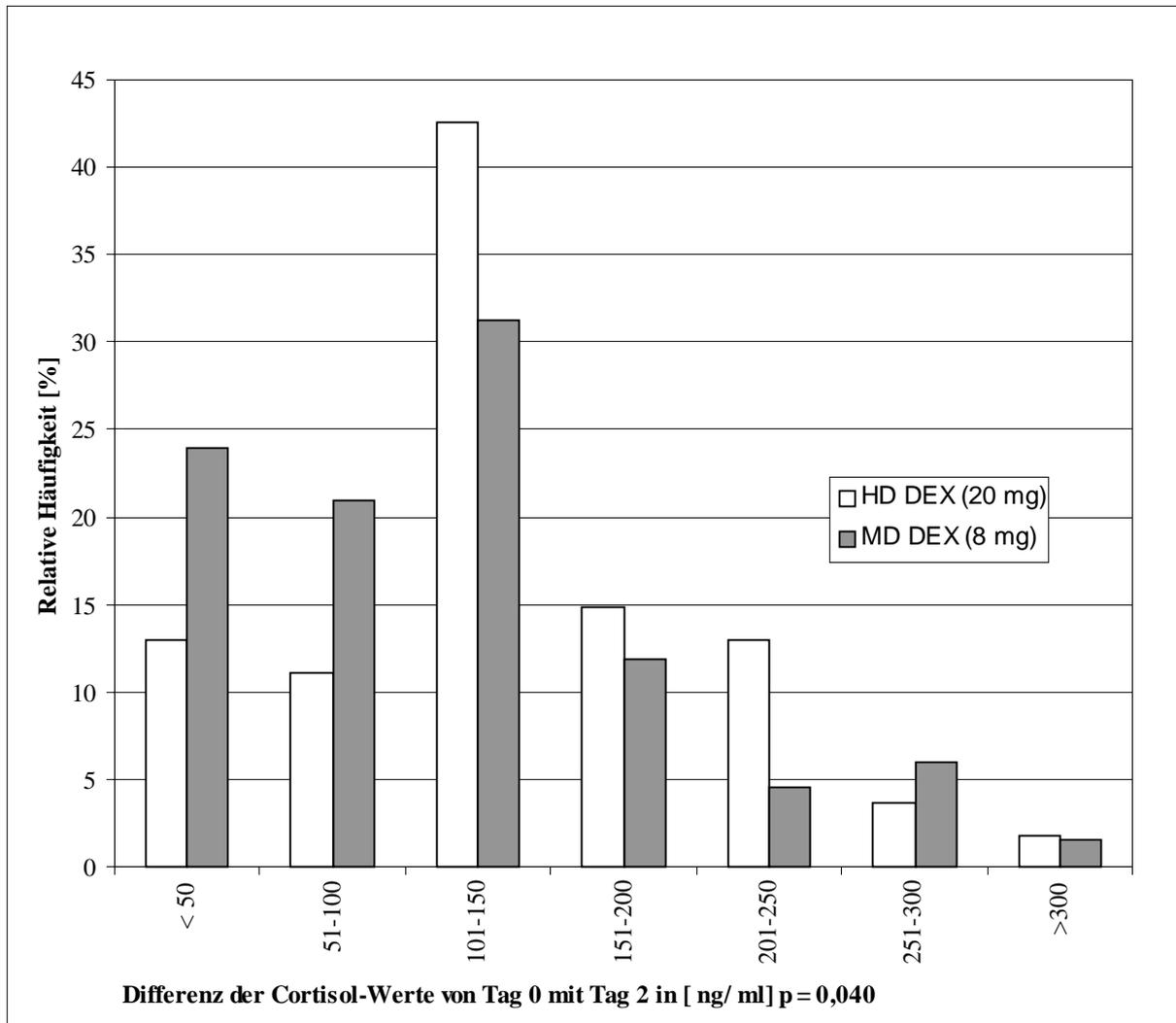


Abb.21: Differenz der Serum-Cortisolwerte vor und nach Chemotherapie aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppen. Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied von $p = 0,040$ errechnet werden.

Der Cortisol-Wert 10 ng / ml Serum entspricht der unteren Nachweisgrenze. Ein zusätzliches Unterscheidungsmerkmal ist der Median beider Differenzwerte: 134 [ng/ml] in der 20 mg Dexamethason und 108 [ng/ml] in der 8 mg Dexamethason Gruppe. Dabei läßt sich für diesen Unterschied nach der Kruskal-Wallis Analyse ein Signifikanz Wert $p = 0,035$ errechnen.

4.4 Einfluß des endogenen Cortisol-Spiegels auf Übelkeit und Erbrechen

Patientinnen mit einem niedrigen Cortisol-Ausgangswert (Tag 0) - deren Wert unterhalb des errechneten Medians von 169 [ng / ml] liegt - leiden signifikant häufiger und verstärkt unter Übelkeit in der akuten Phase ($p = 0,038$), als es für die Gruppe der Fall ist, deren Cortisol-Wert sich über dieser Grenze befindet. Dagegen korrelieren höhere Serum-Cortisolwerte an Tag 0 mit Nausea in der akuten Phase. Diese tritt nur in vermindertem Ausmaß auf; in Abb.22 wird dieser Zusammenhang graphisch dargestellt. Dagegen besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Cortisol an Tag 0 und Erbrechen in der akuten Phase.

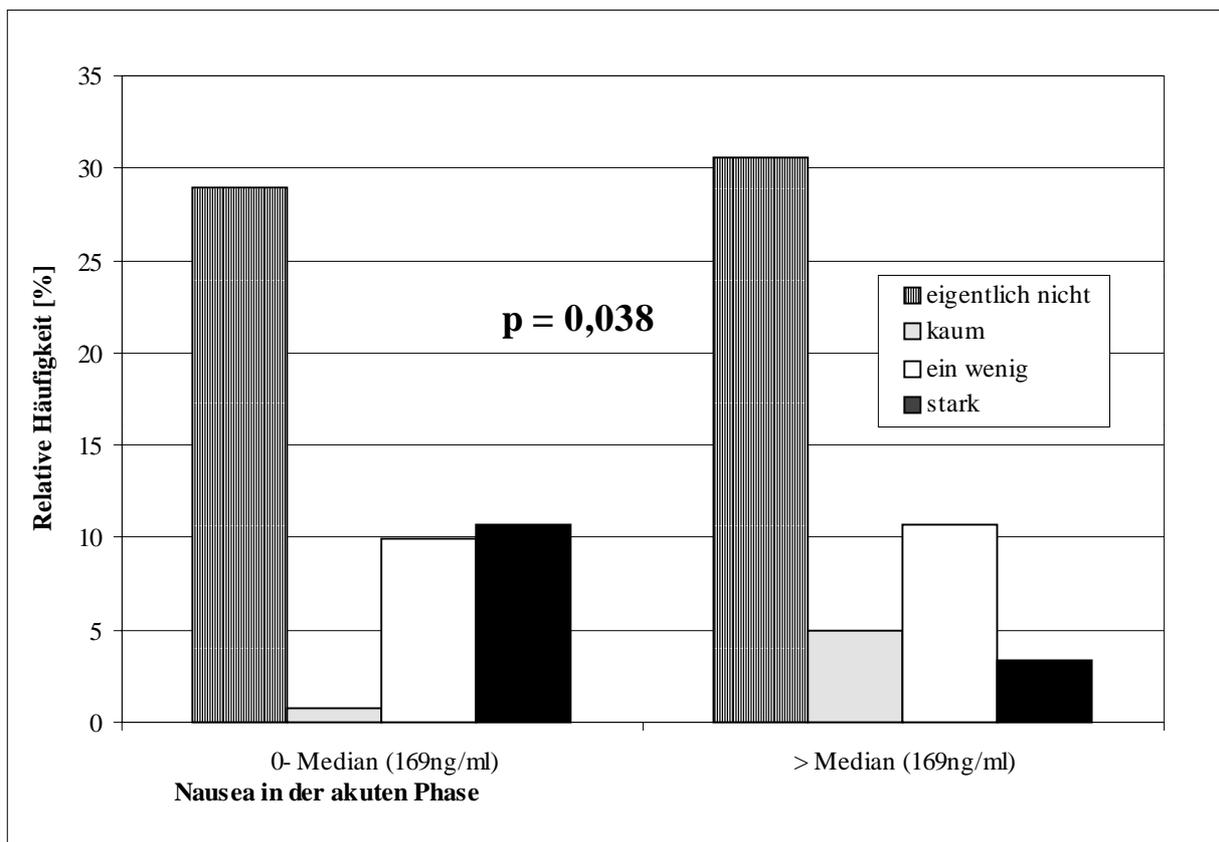


Abb.22: Einschätzung der Übelkeit am Tag der Chemotherapie (Tag 1) in Abhängigkeit von den Serum-Cortisolwerten vor der Chemotherapie (Tag 0), $p = 0,038$.

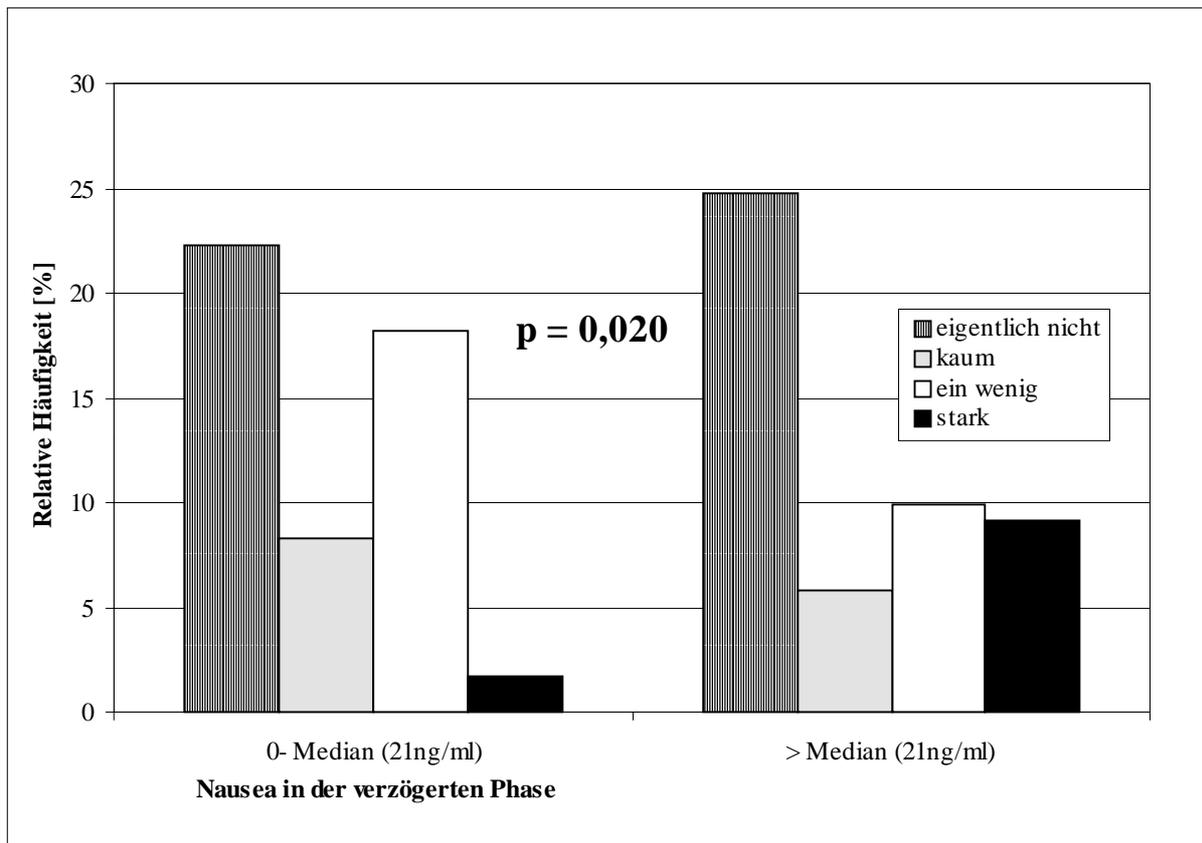


Abb.23: Einschätzung der Übelkeit an Tag 2 in Abhängigkeit von dem Serum-Cortisol gemessen nach der Chemotherapie (Tag 2), $p = 0,020$.

Patienten mit niedrigen Cortisol-Werten an Tag 2 leiden signifikant häufiger an Übelkeit in der verzögerten Phase ($p = 0,020$) und zeigen einen Trend zu vermehrter Emesis. Abb.23 und Abb.24 stellen diesen Zusammenhang dar (siehe auch im Anhang Tab.23 und Tab.24).

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Qualität der Emesis und dem Cortisol-Wert lässt sich nicht nachvollziehen. In beiden Therapiegruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Qualität der aufgetretenen Symptome.

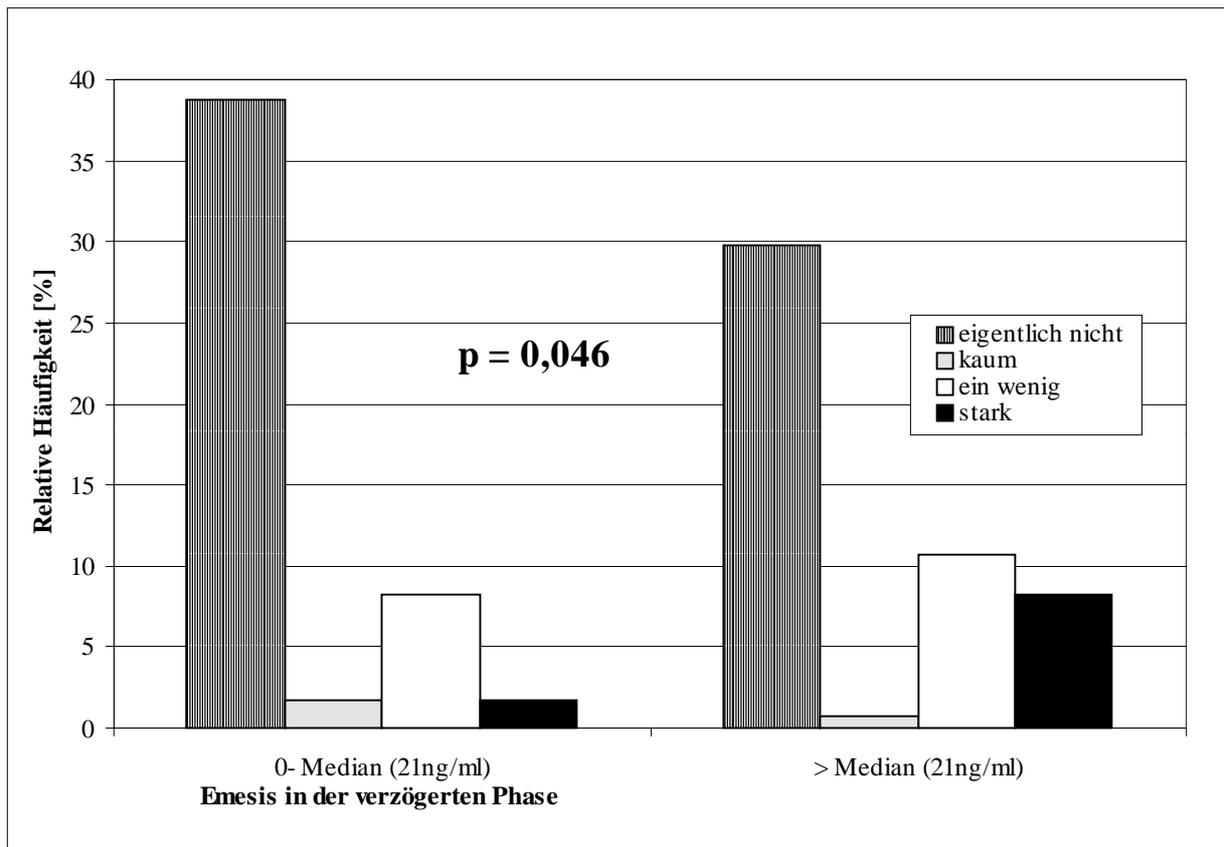


Abb.24: Intensität der Emesis an Tag 2 in Abhängigkeit von den Serum-Cortisolwerten gemessen nach der Chemotherapie (Tag 2), p = 0,046.

4.5 Antizipierte Symptome in dieser Untersuchung

Unter dem Aspekt der antizipierten Symptome sind die Patienten ab dem zweiten Zyklus befragt worden. Die relative Häufigkeit der antizipierten Beschwerden konnten in insgesamt 13,7 % der Fälle beobachtet werden (siehe Anhang Abb.25).

5 Diskussion

5.1 Stellenwert der Steroide in der antiemetischen Therapie

Chemotherapien, die hochemetogene Substanzen beinhalten, verursachen bei fast allen Patienten eine hochgradige Nausea und Emesis, wobei dieser Effekt bei Cisplatin besonders ausgeprägt anzutreffen ist (Tonato et al.,1994). Durch das Therapiekonzept "5-HT₃-Antagonisten plus Steroide" verbleiben die Mehrzahl der behandelten Patienten in der akuten Phase symptomfrei. Da die Risiken einer Steroidtherapie nicht hinreichend gesichert sind, wurde diese Arbeit mit dem Ziel begonnen, eine mittlere Steroiddosis auf Wirksamkeit und Nebenwirkung mit einer üblichen antiemetischen Standardtherapie, die eine hohe Steroiddosis beinhaltet, zu vergleichen.

5.2 Literaturübersicht

Mit der breiten Anwendung der 5-HT₃-Antagonisten wird der prophylaktische Einsatz von mindestens 20 mg Dexamethason in Kombinationstherapien von vielen Autoren als Goldstandard angesehen (u.a. Gralla, 1989; Smith et al.,1991; Smyth et al.,1991; Hursti et al.,1993; Sorbe et al.,1994; Bruntsch et al.,1994; Drechsler, 1994; Fredrikson et al.,1994; Malik et al.,1995; Roila et al.,1998). Eine negative Interaktion mit antineoplastischen Substanzen bzw. eine negative Auswirkung auf die Tumorbiologie wird von vielen Autoren als noch nicht gesichert angesehen.

Steroide wurden 1980 als antiemetische Substanz in die Klinik eingeführt (siehe Tab.7, S.18). In einer Vielzahl von doppelblinden und randomisierten Studien wird belegt, daß das Antiemese-Regime "Dexamethason plus 5-HT₃-

Rezeptorantagonist“ zu den erfolgreichsten gehört (u.a. Perez et al.,1998). Die Erfolgsquoten (komplette oder zum größten Teil erfolgreiche Behandlung der Emesis) betragen je nach Autor und Studie zwischen 70 % und 90 %. Dem gegenüber verbleiben 40 % bis 50 % der behandelten Patienten unter Monotherapie mit einem 5-HT₃-Antagonisten beschwerdefrei (Smith et al.,1991; Smyth et al.,1991; Sorbe et al.,1994; Perez et al., 1998). Diese Steigerung der erfolgreich behandelten Patienten unterstreicht die Bedeutung der Steroide in einer antiemetischen Kombinationstherapie.

In einigen der früheren Wirksamkeitsstudien wurde die Frage nach der notwendigen Steroiddosierung in antiemetischen Regimen gestellt, besonders da ihre antiemetische Potenz noch ungeklärt war. Bei hochemetogenen Chemotherapien zeigen 125 bzw. 250 mg Methylprednisolon vergleichbar gute Ergebnisse (Lee, 1981). Ähnliche Resultate werden mit 120 und 375 mg von Chiara et al.(1987) bei CMF-Schemen, sowie von Coleman et al.(1991) mit 5 mg bzw. 20 mg Dexamethason in mäßig emetogenen Chemotherapien erreicht. Eine verbindliche Dosisempfehlung wurde von den zitierten Autoren nicht gegeben.

5.2.1 Nebenwirkungsspektrum einer Steroidtherapie

Steroide als Antiemetika weisen geringe Toxizitäts- und Nebenwirkungsraten auf. Beeinträchtigungen der Glucosetoleranz, Gesichtsröte (”-flush”), Ödeme, Kataraktbildung (äußerst selten), Schlaflosigkeit, periorale Irritation und epigastrische Beschwerden gehören zu den eher selten erlebten unerwünschten Wirkungen (Cassileth et al.,1983).

Demgegenüber wird eine stimmungsaufhellende Wirkung, Euphorie und eine Steigerung des Wohlbefindens und Appetits beschrieben, was bei

onkologischen Patienten erwünscht ist. Müdigkeit sowie extrapyramidal-motorische Störungen treten dabei nicht auf; die Aktivitäten des täglichen Lebens werden nicht beeinträchtigt. Hieraus ergeben sich Vorteile, die besonders für die ambulant behandelten Patienten von großem Nutzen sind (Markman et al.,1984).

5.2.2 Weitere Nebenwirkungen?

Eine kritische Betrachtung hoher Dexamethason-Prophylaxen wird in der Literatur seit den Untersuchungen von Powell et al.(1990) und Stephens et al.(1990) als gerechtfertigt angesehen. Nach Einsatz von hoch dosierten Steroiden werden oft temporäre Lymphozytopenien im peripher-venösen Blut beobachtet, die folgendermaßen erklärt werden (Powell et al.,1990; Stephens et al.,1990; Bruntsch et al.,1994):

Steroide

- besitzen eine direkte zytotoxische Wirkung auf die NK-Zellen (natürliche Killer-Zellen)
- verändern die Oberfläche der Lymphozyten mit der Folge einer Lymphozytopenie; diese läßt sich schon vier Stunden nach einer Dexamethason-Applikation nachweisen
- stören und vermindern, bzw. blockieren die metabolische Aktivität der Lymphozyten / Makrophagen.

Zusätzlich beschreiben Powell et al.(1990) in einer klinischen Untersuchung an 27 Patienten eine Verminderung der NK-Zell-Aktivität (natürliche Killer-Zellen) nach einer Dexamethason-Einmalapplikation. Diese Aktivitätsminderung immunkompetenter Zellen wird im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven und tumoraktivierenden Wirkung der Steroide gesehen, die insbesondere bei hochdosierten Steroidgaben Beachtung finden

sollte (Sherlock und Hartmann, 1962; Stephens et al.,1990).

In neueren Studien werden Zusammenhänge zwischen Intensität / Frequenz der Übelkeit und Emesis während der Chemotherapie und der endogenen Cortisol-Sekretion untersucht. Nach Fredrikson et al.(1992) und DuBois et al.(1996) erlaubt die Cortisol-Ausscheidung im Urin eine Vorhersage über die Ausprägung von Nausea und Emesis während einer Chemotherapie. Patienten mit hohen Cortisol-Werten vor der Therapie leiden vermindert unter diesen Symptomen. Entsprechend würden diese Patienten nur in geringerem Umfang von einer hoch-dosierten Steroidtherapie profitieren.

Nach Hursti et al.(1993) prädestiniert ein niedriges Serum-Cortisol zu verstärkter Nausea und Emesis während der akuten Phase. Deshalb wird dem endogenen Cortisol eine ähnliche antiemetische Wirkung wie den zugeführten Steroiden zugeschrieben. Patienten mit niedrigem Cortisol-Spiegel würden nach Meinung des Autors von hohen Dexamethason-Dosen profitieren, wobei ein "Ceiling"-Effekt vermieden werden sollte. Deshalb wird eine patientengerechte Steroiddosierung gefordert (Hursti et al.,1993).

5.2.3 Wo liegt die therapeutische Grenze?

"Ceiling"-Effekt entspricht einer theoretischen Grenzdosierung, ab der eine weitere Dosiserhöhung eine optimalen Steroidwirkung nicht verbessert. Dagegen kann es je nach Wirkstoff oder therapeutischem Index zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen kommen (Coleman et al.,1991).

Nach Peterson et al.(1996) führt eine hohe Dexamethason-Dosis (20 mg) als Emesis-Prophylaxe zu guten Ergebnissen in der akuten, gleichzeitig aber zu verstärkter Emesis in der verzögerten Phase. Die Patienten der Dexamethason /

5-HT₃-Antagonisten Gruppe leiden während der verzögerten Phase häufiger an Übelkeit und Erbrechen als die Patienten mit Placebo und 5-HT₃-Antagonisten. Der zu Beginn der Chemotherapie durch Dexamethason erzielte positive antiemetische Effekt kehrt sich nach dem dritten Tag um. Eine mögliche Ursache dafür wird in der Supprimierung des endogenen Cortisols gesehen.

Roila et al.(1998) stellt in einer doppelblinden und randomisierten Untersuchung 4 mg, 8 mg, 12 mg und 20 mg Dexamethason i.v. mit folgendem Ergebnis gegenüber: 20 mg ist den 4 mg und 8 mg Dexamethason-Dosen in der Emesis-Vermeidung während der akuten Phase signifikant überlegen. Die eigene Untersuchung bezieht sich auf ein homogenes Patientenkollektiv - ausschließlich Frauen im mittleren und höheren Alter, kein regelmäßiger Alkoholkonsum. In der vorliegenden Arbeit werden dagegen Patienten mit unterschiedlichen Risikomerkmale zugelassen. Männer mit primär deutlich geringerem Emesis-Risiko sind zahlenmäßig überlegen. Weiterhin wird von einem hohen Anteil der Patienten ein regelmäßiger Alkoholkonsum angegeben. Da verschiedene Patientenkollektive beobachtet werden, sind die Ergebnisse beider Untersuchungen daher nur bedingt vergleichbar.

Ein nächster Punkt stellt die Variabilität der angewendeten Cisplatin Dosierungen dar: 45 mg / m² bis >90 mg / m² in der Arbeit von Roila et al.(1998), dagegen 50 mg / m² bis 75 mg / m² in der eigenen Arbeit. Weiterhin werden unterschiedliche Therapieprotokolle angewendet; damit bestehen deutliche substanzspezifische Unterschiede bei dem zu erwartenden Emesis-Risiko. Dies wird vom Autor nicht genügend beachtet. Dagegen beschränkt sich die eigene Studie auf zwei Therapieschemen mit vergleichbarem Emesis-Risiko. In der Arbeit von Roila et al.(1998) werden die Risiken gegenüber den Vorteilen einer höheren Steroiddosierung nicht bewertet. Die Aspekte

Immunauswirkung und Cortisol-Suppression werden, obwohl Hinweise auf massive Einwirkungen auf das Immunsystem bestehen (Powell et al., 1990; Peterson et al., 1996), nicht berücksichtigt. Steroide sind zur Emesis-Prophylaxe in der verzögerten Phase zugelassen - jeweils 16 mg Dexamethason an Tag 2 und Tag 3, sowie 8 mg an Tag 4, obwohl für diese Substanzgruppe in der verzögerten Phase keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt wurde ausschließlich die Effizienz in der akuten Phase berücksichtigt, obwohl eine Fülle von weiteren Risiken einer hochdosierten Steroidtherapie in der antiemetischen Therapie von Autoren angesprochen wurde. Deshalb erscheint die höhere Effizienz der 20 mg Therapie (Roila et al., 1998) mehr als fraglich und sollte unter Beachtung aller Faktoren verifiziert werden.

Das Ziel einer antiemetischen Steroidtherapie liegt darin, den positiven Effekt in der akuten Phase zu nutzen, dagegen den chemotherapeutisch behandelten Patienten nicht durch unnötig hohe Mengen an Glucocorticoiden zu belasten. Da die hierfür erforderliche Steroiddosis, die diesen Ansprüchen genügt, noch nicht ausreichend definiert ist, wurde diese Arbeit mit dem Ziel einer Dosisfindung notwendig.

5.3 Analyse der Untersuchungsergebnisse

Die Studie fand als einfachblinde randomisierte Untersuchung an Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren statt. Sie nimmt den Stellenwert einer Pilotstudie ein, da eine Arbeit mit vergleichbarer Zielsetzung zu Beginn der Untersuchung (1996) in der Literatur nicht aufzufinden war. Grundsätzlich wird die

Möglichkeit geprüft, ob bei gleichbleibend antiemetischem Ergebnis eine relevante Reduktion der Steroiddosis möglich ist.

5.3.1 Einfluß der Steroiddosis auf die Parameter dieser Untersuchung

Weder in den objektiven (Häufigkeit der emetischen Ereignissen) noch in den subjektiven Parametern (Häufigkeit der Nausea/ Parameter der RSCL) lassen sich nach der Kruskal-Wallis Analyse signifikante Unterschiede beobachten, sodaß von einer vergleichbaren antiemetischen Wirksamkeit beider Dosierungen in dem beobachteten Patientenkollektiv ausgegangen werden kann.

5.3.2 Einfluß des Serum Cortisol-Wertes auf Nausea und Emesis

Die sammeltechnischen Ungenauigkeiten des 24 h Urins (Fredrikson et al.,1992) werden mit der Bestimmung des Serum-Cortisols jeweils zur gleichen Tageszeit umgangen (siehe Kap.3.8). Dabei gelten die Aussagen beider Methoden als vergleichbar. Wie in Kap.4.3 dargestellt, führt eine höhere Steroidtherapie zu einer verstärkten Suppression des endogenen Cortisols an Tag 2 der Chemotherapie ($p = 0,040$ für die Differenz der Cortisol-Werte an Tag 0 und Tag 2, und $p = 0,035$ für den Median beider Differenzwerte).

Patienten mit niedrigen Cortisol-Werten am Tag nach Chemotherapie (Tag 2) leiden signifikant häufiger und verstärkt unter Übelkeit in der verzögerten Phase ($p = 0,020$) und zeigen einen Trend zu vermehrter Emesis. Dieser signifikante Wert wird bei der Erhebung subjektiver Parameter (Einschätzung der Nausea und Emesis durch die Patientin) beobachtet und sollte deshalb als nur bedingt aussagekräftig angesehen werden. Trotz des Ergebnisses, daß

höhere Steroiddosierungen eine verstärkte Cortisol-Supprimierung verursachen, bleibt im Einzelfall die endokrine Reaktion der einzelnen Patientin auf die jeweilig angewandte Therapiedosis nicht eindeutig vorhersagbar. Dies läßt vermuten, daß weitere Faktoren den Cortisol-Regelkreis beeinflussen. Diese könnten in weiteren Untersuchungen ergründet werden.

5.3.3 Unerwünschte Wirkungen der Steroide in dieser Untersuchung

Im Rahmen dieser Untersuchung bestand die Möglichkeit, mit einzelnen Patientinnen regelmäßig Gespräche über aufgetretene Nebenwirkungen zu führen. Bei der einzelnen Patientin bestanden große Schwierigkeiten zu entscheiden, ob eine aufgetretene Nebenwirkung nun auf die antiemetische Therapie oder auf die verwendeten Zytostatika zurückzuführen ist. Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen finden sich in Änderungen des Appetits und im Stuhlgangverhalten. In beiden Untersuchungskriterien wurden zwischen den beiden Behandlungsstrategien keine signifikanten Unterschiede festgestellt (siehe Kap.4.1.3). Die antiemetische Therapie, die aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten und Dexamethason besteht, führt selten zu unerwünschten Wirkungen; diese stehen zumindest in der akuten Phase nicht im therapeutischen Vordergrund (Bremer, 1994).

Nach einer Zwischenbilanz mit 121 bearbeiteten Fällen war kein Vorteil einer der beiden Therapiestrategien zu erkennen (siehe Kap.4). Höhere Cortisol-Mengen in der antiemetischen Prophylaxe führen zu signifikant niedrigeren Serum Cortisol-Werten (siehe Kap.4.3). Diese wiederum gehen laut Peterson et al.(1996) mit einem höheren Risiko einher, in der verzögerten Phase häufiger und verstärkt auftretende Nausea und Emesis zu verursachen. Deshalb ist die Entscheidung, keine weiteren Patienten für diese Untersuchung zu rekrutieren,

auch durch ethische Gesichtspunkte bedingt. Deswegen und in Anbetracht der mangelnden klinischen Konsequenz konnte man eine Fortführung der Studie den Patientinnen nicht weiter zumuten.

5.3.4 Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeiten

Bei Auswertung der Daten dieser Studie konnten die Ergebnisse einiger Arbeiten bestätigt werden:

- Geringe Cortisol-Ausgangswerte haben einen ungünstigen Einfluß auf die Ausprägung der akuten Übelkeit und des Erbrechens (Fredrikson et al.,1992 und Hursti et al.,1993).

Patienten, die am Vortag der Chemotherapie ein niedriges Serum-Cortisol aufweisen, erleben verstärkt Nausea und Emesis während der akuten Phase ($p = 0,038$). Höhere Serum Cortisol-Werte am Tag vor der Chemotherapie korrelieren dagegen mit vermindert auftretender Übelkeit und vermindert auftretendem Erbrechen (siehe Kap.4.4).

- Eine Hochdosis-Steroidtherapie vermindert die Kontrolle der verzögerten Symptome (Peterson et al.,1996).

Je ausgeprägter die Nebennierenfunktion supprimiert wird, um so erheblicher sind Nausea und Emesis in der verzögerten Phase (siehe Kap.4.4). Patientinnen, deren Serum-Cortisol während des Tages nach der Chemotherapie (Tag 2) unterhalb des errechneten Medians von 21 ng / ml liegt, leiden häufiger und verstärkt unter Nausea und zeigen einen Trend zu verstärkter Emesis in der verzögerten Phase ($p = 0,020$).

Dagegen konnte kein Zusammenhang zwischen steroidinduzierter Abnahme des Serum Cortisols und dem Wohlbefinden der Patienten gefunden werden, was

wiederum mit den Ergebnissen der Arbeit von Aasebo und Slordal (1990) übereinstimmt.

Zusätzlich scheinen die negativen Auswirkungen auf die verzögerte Phase nur in geringerem Ausmaß zu bestehen. Eine Ursache hierfür könnte in der Strategie liegen, mit der Nausea und Emesis in der verzögerten Phase behandelt werden. In der Untersuchung von Peterson et al.(1990) sind Patienten mit 3 x 8 mg Ondansetron p.o. über fünf Tage nach Chemotherapie behandelt worden. Dagegen ist in der Arbeit von Aasebo und Slordal (1990) keine antiemetische Prophylaxe für der verzögerte Phase vorgesehen. In der aktuellen Untersuchung wurden die beobachteten Patientinnen mit 3 x 100 mg Alizaprid therapiert- eine Substanz, deren Wirksamkeit in der verzögerten Phase in Studien belegt wurde (Münstedt et al.,1995, 1996, 1997, 1998).

5.4 Fazit

In früheren Zeiten wurde der Stellenwert der Steroide als antiemetische Wirksubstanz besonders im Rahmen der Malignombehandlung kontrovers diskutiert. Dies wird in der Literatur nach Bekanntwerden der Vorteile und Risiken als nicht mehr nötig angesehen. Spätestens seitdem die unbestrittenen Vorteile einer Steroid-Zusatztherapie erkannt wurden, gehören sie neben den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zu den Standardtherapeutika, die in der Behandlung der chemotherapeutisch induzierten Nausea und Emesis eingesetzt werden. Sie nehmen dabei eine wichtige Position ein und wurden zur notwendigen Begleitsubstanz im klinischen Alltag, wenn eine maximale Emesis-Prophylaxe erforderlich ist.

Da mögliche negative Auswirkungen einer hohen Steroidtherapie auf die

natürlichen Killer-Zellen (Powell et al.,1990) wahrscheinlich sind, ist trotz des Ergebnisses der Arbeit von Roila et al.(1998) die Frage auch weiterhin berechtigt, ob eine mittlere Dosierung von 8 mg Dexamethason nicht ausreicht, um eine der höheren Dosierung vergleichbare antiemetische Wirkung zu erzielen. Obwohl die Dexamethason-Einmalgaben sicherlich nicht von den erheblichen Nebenwirkungsraten einer Dauertherapie begleitet werden, so sind doch in der Arbeit von Powell et al.(1990) Daten veröffentlicht, die Beachtung finden und eine zu "freizügige Steroidtherapie" fraglich erscheinen lassen sollten.

Die statistische Auswertung der objektiven und subjektiven Daten ergab keinen signifikanten Wirkungsunterschied, d.h. es gibt keine Hinweise auf eine höhere antiemetische Protektion in dem untersuchten Patientenkollektiv durch eine höhere Steroiddosis. Weiter existieren keine plausiblen Begründungen, weswegen ein entsprechend hoher Bedarf angenommen werden müßte. Deshalb lassen sich 20 mg Dexamethason als allgemeingültiger Goldstandard in der antiemetischen Prophylaxe nicht mehr vertreten.

Wenn die Cortisol-Konzentration indirekt proportional zur Inzidenz von Nausea und Emesis ist, wird die antiemetische Potenz der 20 mg Dexamethason-Behandlung zumindest in der verzögerten Emesis-Phase abgeschwächt (Peterson et al.1996). Niedrige Serum Cortisol-Werte bedingen eine höhere Inzidenz dieser unerwünschten Symptome; Hinweise dafür werden durch diese Arbeit gegeben: Übelkeit tritt in der verzögerten Phase häufiger bei Patientinnen mit verstärkt supprimierten Cortisol-Werten auf. Obwohl diese Aussage durch die Subjektivität der Parameter eine gewisse Einschränkung erfährt, muß man dies trotzdem als Hinweis auf die Vorteile einer reduzierten antiemetischen Steroiddosis werten.

Die Veröffentlichung von Sherlock und Hartmann, (1962) steht seit über 30 Jahren zur Diskussion; anhand einer retrospektiven Analyse wird eine signifikant ansteigende Metastasierungshäufigkeit, bzw. verändertes Metastasierungs-verhalten bei Malignompatienten, die mit Steroiden behandelt wurden, nachgewiesen. Obwohl diese Arbeit einen für den antiemetisch behandelten Malignompatienten höchst wichtigen Zusammenhang beschreibt, ist sie von keiner weiteren Untersuchung verifiziert oder widerlegt worden. Getreu dem Motto "Primum nihil nocere" erscheint deshalb eine weitere Reduktion der antiemetischen Steroiddosis auf ein notwendiges Minimum erstrebenswert.

Allerdings erscheint eine absolute Generalisierung dieser Aussage im klinischen Alltag sicherlich per se nicht sinnvoll, da aufgrund patienteneigener Risikomerkmale die erforderliche Dosierung im Einzelfall durchaus variieren sollte (Bremer, 1994). Dies bedeutet, daß je nach Risiko eine höhere Dexamethason-Prophylaxe von dem Patienten benötigt wird, um einen ausreichenden Emesisschutz zu erhalten. Besonders bei ausgeprägter Emesis in der Anamnese oder bei Therapieschemen mit hohen Cisplatin-Dosen sollte einer patientenorientierten Steroidprophylaxe gegenüber starren Therapieschemen der Vorzug gegeben werden (Lee, 1981; Hursti et al.,1993; Roila et al.,1998).

In diesem Zusammenhang besteht die Möglichkeit, den Steroidbedarf individuell durch Bestimmen des Serum-Cortisols vor Therapiebeginn zu klären. Abhängig vom gemessenen Hormonstatus könnte dann eine bedarfsgerechte Therapie zusammengestellt werden, die den obengenannten Anforderungen am ehesten entspricht. Dabei sollte trotzdem fallabhängig eine Abwägung der Risiken - Emesis gegenüber Auswirkungen auf Tumorentität - stattfinden.

Im Einklang mit Daten aus der Literatur und dem Ergebnis dieser Untersuchung (siehe Kap.4) läßt sich in dem beobachteten Patientenkollektiv zeigen, daß 20 mg Dexamethason in bezug auf Kontrolle der Nausea und Emesis an keinem Tag den 8 mg überlegen sind. Deshalb ist eine moderate Steroiddosis, die mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten eingesetzt wird, während der akuten Phase die bessere antiemetische Therapiestrategie. Einerseits wird die Wirkung der Steroide in der akuten Phase genutzt, andererseits können mögliche Risiken in bezug auf Tumorbiologie und Metastasierungsverhalten reduziert werden (Sherlock et al.,1962; Haid,1981).

Keinen Stellenwert besitzen sie dagegen in der verzögerten Phase, da keine positiven Wirkungen - zum Teil sogar Nachteile - für diese Zeitspanne beschrieben werden (Peterson et al.,1996). Zusätzlich treten die unerwünschten Wirkungen einer verlängerten Steroidtherapie hinzu.

Die Frage nach einer optimalen Dosis, die eine maximale Wirkung mit möglichst geringer negativen Beeinflussung des Patienten verbindet, bleibt mit Abschluß dieser Untersuchung auch weiterhin unbeantwortet. Diese Arbeit sollte durch ihre Fragestellung dazu beigetragen, der optimalen Steroiddosierung näherzukommen.

6 Zusammenfassung

20 mg Dexamethason oder eine dessen Wirkung äquivalente Dosis eines Corticosteroids- in Verbindung mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten- erscheint derzeit als Goldstandard der Prophylaxe zytostatisch induzierter Emesis. Neben der negativen Auswirkung auf die Tumorbiologie, sei es ein beschleunigtes Zellwachstum oder eine verminderte Tumorzellvernichtung durch die körpereigene Immunabwehr, besteht begründeter Verdacht, daß eine hohe Cortisol-Dosierung am Tag der Chemotherapie vermehrt Nausea und Emesis in der verzögerten Phase begünstigt. Deshalb erscheint es sinnvoll, den Stellenwert einer mittleren Steroiddosierung in der Prophylaxe der akuten Emesis zu überprüfen.

In einer prospektiven, einfachblinden randomisierten Studie wurden zwei Dexamethason-Dosierungen -20 mg Dexamethason gegen 8 mg Dexamethason- jeweils in Verbindung mit dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron in Cisplatin-haltigen Therapien anhand objektiver und subjektiver Parameter verglichen. Nach einer Zwischenanalyse von 121 Fällen (69 Patientinnen), in der keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsstrategien festgestellt werden konnten, wurde die Untersuchung beendet.

Hohe Dexamethason-Dosierungen (20 mg) als antiemetische Prophylaxe ergeben weder in der Anzahl der Emesis-Episoden, noch bei den subjektiven Parameter der Rotterdam Symptoms Checklist Vorteile gegenüber einer mittleren (8 mg) Dosis. Dagegen wird gezeigt, daß das endogene Cortisol, vor der Chemotherapie und nach der Dexamethason- Applikation untersucht, die Ausprägung von Nausea und Emesis mitbeeinflußt.

Die Patientinnen, deren Cortisol-Werte vor Therapiebeginn unterhalb des errechneten Medians von 169 [ng / ml] liegen, leiden im Vergleich mit den Patientinnen, deren Wert oberhalb dieser Schwelle liegen, verstärkt unter Übelkeit ($p = 0,038$). Weiterhin tritt bei den Patientinnen, deren Serum-Cortisol an Tag 2 unterhalb des Medians von 21 [ng/ml] liegt, subjektiv erheblichere Übelkeit ($p = 0,020$) und Emesis ($p = 0,046$) auf.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist die antiemetische Prophylaxe mit der Dosis 8 mg Dexamethason der Dosis 20 mg Dexamethason vorzuziehen, um in Verbindung mit einem 5-HT₃ Rezeptorantagonisten in hoch emetogenen Chemotherapien von nicht-hämatologischen Tumoren Übelkeit und Erbrechen zu verhindern.

7 Literaturverzeichnis

Aapro M, Alberts D: Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *New Engl J Med* 305, 520, 1981

Aasebo U, Slordal L: Transient reduction in serum cortisol levels after dexamethasone antiemetic therapy in cancer patients undergoing chemotherapy. *Acta Oncol* 29, 314-316, 1990

Andrews PLR, Naylor RJ, Joss RA: Neuropharmacology of emesis and its relevance to antiemetic therapy. *Support Care Cancer* 6, 197- 203, 1998

Andrykowski MA, Jacobsen PB, Marks E, Gorfinkle K, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie VE, Holland JC, Redd WH: Prevalence, predictors, and course of anticipatory nausea in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 62, 2607-2613, 1988

Benrubi GI, Norvell M, Nuss RC, Robinson H: The use of methylprednisolone and metoclopramide in control of emesis in patients receiving cis-platinum. *Gynecol Oncol* 21, 306- 313, 1985

Berger D, Engelhardt R, Mertelsmann R: *Das rote Buch 1997/ 1998 - Hämatologie und internistische Onkologie*. Landsberg/ Lech: ecomed, 1997

Borison HL: Area postrema: chemoreceptor trigger zone for vomiting- is that all? *Life Sci* 14, 1807- 1817, 1974

Bremer K: Individuelle risikoadaptierte antiemetische Stufentherapie. *Dtsch med Wschr.* 119, 598-604, 1994

Briscoe K: Optimal management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Oncol Special Suppl.*, 11-15, 1989

Bruntsch U, Drechsler S, Eggert J, Gosse H, Ukena D, Imhoff W, Färber L: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting by tropisetron (Navoban®) alone or in combination with other antiemetic drugs. *Semin Oncol* 21, Suppl 9, 7-11, 1994

Casper J, Schmoll H: Therapie von chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen. *Arzt und Krankenhaus* 10, 313-325, 1994

Cassileth P, Lusk E, Torri S, DiNubile N, Gerson S: Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 143, 1347-1351, 1983

Chiara S, Campora E, Lionetto R, Bruzzi P, Rosso R: Methylprednisolone for the control of CMF-induced emesis. *Am J Clin Oncol* 10, 264- 267, 1987

Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaya SB, Sims K, Fox RM, Woods RL, Milton GW, Solomon J, Tattersall MH: On the receiving end-II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19, 1633- 1637, 1983

Coleman RE, Twelves CJ, O'Reilly SM, Rubens RD, Richards MA, Harper PG: Influence of dexamethasone dose on the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Cancer* 27, 1062- 1063, 1991

De Haes JCJM, von Knippenberg FCE, Neijt JP: Measuring psychological and physical distress in cancer patients- structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 62, 1034-1038, 1990

Drechsler S: 5-HT₃ Rezeptorantagonisten - ein aktueller Überblick. *Arzt und Auto - Sonderdruck Juni/Juli/August 1994*

DuBois A, Vach W, Wechsel U, Holy R, Schaefer W: 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and cortisol excretion as predictors of chemotherapy-induced emesis. *Br J Cancer* 74, 1137-1140, 1996

Fink U, Maier-Lenz H, Kämmerer W, Bois du A, Eiermann W. Einführungssymposium Kevatril[®] Granisetron. 28.04.1995 München, Medical Tribune Klinik Dialog

Fredrikson M, Hursti T, Fürst CJ, Steineck G, Börjeson S, Wikblom M, Peterson C: Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion. *Br J Cancer* 65, 779-780, 1992

Fredrikson M, Hursti T, Steineck G, Fürst C, Börjeson S, Peterson C: Delayed chemotherapy-induced nausea augmented by high levels of endogenous noradrenaline. *Br J Cancer* 70, 642-645, 1994

Gershorn M, Takaki M, Tamir H, Brancheck T: The enteric neural receptor for 5-hydroxytryptamine. *Experientia* 41, 863-868, 1985

Gralla R: An outline of anti-emetic treatment. *Eur J Cancer* 25, Suppl.1, 7-11, 1989

Haid M: Steroid antiemesis may be harmful. *N Engl J Med* 304, 1237, 1981

Hawthorn J, Cunningham D: Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5-HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 61, 56-60, 1990

Herrstedt J: New perspectives in antiemetic treatment. *Support Care Cancer* 4, 416-419, 1996

Herrstedt J, Aapro M, Smyth J, Del Favero A: Corticosteroids, dopamine antagonists and other drugs. *Support Care Cancer* 6, 204- 214, 1998

Hursti TJ, Fredrikson M, Steineck G, Börjeson S, Fürst CJ, Peterson C: Endogenous cortisol exerts antiemetic effect similar to that of exogenous corticosteroids. *Br J Cancer* 68, 112-114, 1993

Keitel-Wittig C, Riess H: Mechanismen und Therapie des zytostatikabedingten Erbrechens. *Sandorama* 4, 27-33, 1992

Kris M, Pisters K, Hinkley L: Delayed emesis following anticancer chemotherapy. *Support*

Care Cancer 2, 297- 300, 1994

Laszlo J, Lucas VS Jr: Evaluation of ethanol as an antiemetic in patients receiving cisplatin. Clin Ther 9, 400-404, 1987

Lee B: Methylprednisolone as an antiemetic. New Engl J Med 305, 486, 1981

Lindley CM, Bernard S, Fields SM: Incidence and duration of chemotherapy- induced nausea and vomiting in the outpatient oncology population. J Clin Oncol 7, 1142-1149, 1989

Ludat K, Riess H: Zytostatikainduziertes Erbrechen. Arzneimitteltherapie 7,196-205,1991

Malik I, Wajahat K, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan M: Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. Am J Clin Oncol 18, 170-175, 1995

Markman M, Scheidler V, Ettinger D, Quaskey S, Mellits D: Antiemetic efficacy of dexamethasone. New Engl J Med 311, 549-552, 1984

Meden H, Metz A, Mönkeberg- Tun E: Quality of life of patients with ovarian cancer after surgery and chemotherapy. Onkologie 17, 50- 56, 1994

Metz CA, Reedman RS, Magrina JF: Methylprednisolone in cis-platinum induced nausea and emesis- a placebo-controlled trial. Gynecol Oncol 27, 84- 89, 1987

Morrow G: The assessment of nausea and vomiting. Cancer Suppl 53, 2267-2278, 1984

Morrow G: Chemotherapy-related nausea and vomiting- etiology and management. Cancer J Clinic 39, 89-104, 1989

Münstedt K, Milch W, Blauth-Eckmeyer E, Spänle A, Vahrson H: Delayed emesis and subjective well-being in cisplatinum containing chemotherapy. Onkologie 18, 23-26, 1995

Münstedt K, Milch W, Sachsse S, Lang U, Vahrson H: Subjective and objective parameters in the evaluation of treatment success in antiemetic prophylaxis of cancer chemotherapy. Oncology 20, 54- 59, 1997

Münstedt K, Wunderlich I, Blauth-Eckmeyer E, Vahrson H: Dexamethasone does not enhance the efficacy of alizapride in cisplatinum-induced delayed vomiting and nausea. Oncology 55, 293- 299, 1998

Münstedt K, Zygmunt M: Das verzögerte Erbrechen („delayed emesis“) nach zytostatischer Chemotherapie. Dtsch. med. Wschr. 123, 255- 258, 1998

Nesse RM, Carli T, Curtis GC, Kleinman PD: Pretreatment nausea in cancer chemotherapy- a conditioned response? Psychosom Med 42, 33- 36, 1980

Olver IN, Simon RM, Aisner J: Antiemetic studies- a methodological discussion. Cancer

Treat Rep 70, 555- 563, 1986

Perez EA: Use of dexamethasone with 5-HT₃- receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J Sci Am* 4, 72- 77, 1998

Peterson C, Hursti TJ, Börjeson S, Avall-Lundquist E, Fredrikson M, Fürst CJ, Lomberg H, Steineck G: 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

Powell CB, Mutch DG, Kao M-S, Wen-Yun J, Perry DL, Westphale E, Collins JL: Dexamethasone used as an antiemetic in chemotherapy protocols inhibits natural cytotoxic (NC) cell activity. *Cancer* 65, 466-472, 1990

Rich W, Abdulhyoglu G, DiSaia P: Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy - a pilot study. *Gyn Oncol* 9, 193-198, 1980

Roila F, Tonato M, Basurto C, Bella M, Passalacqua R, Morsia D, DiCostanzo F, Donati D, Ballatori E, Tognoni G, et al.: Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients- a randomized double blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 5, 141- 149, 1987

Roila F, Boschetti E, Tonato M: Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. *Am J Clin Oncol* 14(3), 238-242, 1991

Roila F, Ballatori E, De Angelis V, Tonato M, Del Favero A: Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 16, 2937-2942, 1998

Schallier D, Van Belle S, De Greve J, Willekens A: Methylprednisolone as an antiemetic drug. A randomised double blind study. *Cancer Chemother Pharmacol* 14, 235- 237, 1985

Schmidt- Matthiesen H, Bastert G: Gynäkologische Onkologie. Schattauer 5.Auflage 1995 ISBN 3-7945-1665-7

Seigel L, Longo D: The control of chemotherapy- induced emesis. *Ann Int Med* 95, 352-359, 1981

Sherlock M, Hartmann WH: Adrenal steroids and the pattern of metastases of breast cancer. *J Am Med Assoc (JAMA)* 181, 313- 317, 1962

Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS, Begent RHJ, Howells N, McQuade B, Bagshawe KD: Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 338, 487-490, 1991

Smyth JF, Coleman RE, Nicolson M, Gallmeier WM, Leonard RCF, Cornbleet MA, Allan

SG, Upadhyaya BK, Brunsch U: Does dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron? Br Med J 303,1423-1426, 1991

Sorbe B, Högberg T, Himmelmann A, Schmidt M, Räisänen I, Stockmeyer M, Bruijn de K: Efficacy and tolerability of tropisetron in comparison with a combination of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin-containing chemotherapy. Eur J Cancer 30, 629-634, 1994

Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik 1998. Metzler-Poeschel Verlag Stuttgart, 1998
ISBN 3-8246-0556-2

Stephens SH, Silvey VL, Wheeler RH: A randomized, double-blind comparison of the antiemetic effect of metoclopramide and lorazepam with or without dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin. Cancer 66, 443-446, 1990

Tonato M, Roila F, Del Favero A, Ballatori E: Antiemetics in cancer chemotherapy- historical perspective and current state of the art. Cancer 2, 150-160, 1994

Tonato M, Roila F, Del Favero A, Ballatori E: Methodology of trials with antiemetics. Supp Care Cancer 4, 281-286, 1996

Waldvogel H: Antiemetische Prophylaxe und Therapie. S. 8-16 Thieme Verlag, , 1995

8. Anhang

Die Ergebnisse der Rotterdam Symptoms Checklist:

Tab.14: HD DEX (20 mg) Gruppe an Tag 0.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	83	0	11	6
2. Reizbarkeit	81	4	13	2
3. Müdigkeit	70	6	24	0
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	70	4	15	11
5. Muskelschmerzen	94	2	0	4
6. Depressivität	87	4	6	4
7. Energielosigkeit	76	4	13	7
8. Rückenschmerzen	87	4	6	4
9. Nervosität	74	2	20	4
10. Übelkeit	85	4	11	0
11. Zukunftsangst	76	7	11	6
12. Schlafstörungen	78	4	11	7
13. Kopfschmerzen	93	2	6	0
14. Erbrechen	98	0	2	0
15. Schwindelgefühl	94	2	4	0
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	83	2	15	0
18. Bauchschmerzen	87	4	9	0
19. Ängstlichkeit	85	0	13	2
20. Verstopfung	91	6	2	2
21. Durchfall	98	0	4	0
22. Herzschmerzen	94	4	2	0
23. Zittern	96	0	2	2
24. Kribbeln in Händen und Füßen	92	4	4	0
25. Konzentrations-schwierigkeiten	89	0	9	2
26. Wunde Mundschleimhaut	96	2	2	0
27. Haarausfall	39	4	22	35
28. Brennende/ wunde Augen	89	7	4	0
29. Kurzatmigkeit	92	4	2	2
30. Mundtrockenheit	78	6	9	7

Tab.15: MD DEX (8 mg) Gruppe an Tag 0.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	78	9	10	3
2. Reizbarkeit	81	10	8	1
3. Müdigkeit	72	10	17	1
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	52	13	25	10
5. Muskelschmerzen	85	1	13	1
6. Depressivität	76	12	11	1
7. Energielosigkeit	70	13	14	3
8. Rückenschmerzen	82	9	8	1
9. Nervosität	66	9	18	7
10. Übelkeit	87	4	9	0
11. Zukunftsangst	69	13	14	4
12. Schlafstörungen	81	6	7	6
13. Kopfschmerzen	92	3	2	3
14. Erbrechen	92	3	5	0
15. Schwindelgefühl	92	6	2	0
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	87	6	6	1
18. Bauchschmerzen	81	7	11	1
19. Ängstlichkeit	78	7	14	1
20. Verstopfung	92	1	6	1
21. Durchfall	98	2	0	0
22. Herzschmerzen	57	1	2	0
23. Zittern	89	7	4	0
24. Kribbeln in Händen und Füßen	92	6	2	0
25. Konzentrations-schwierigkeiten	81	4	15	0
26. Wunde Mundschleimhaut	95	3	2	0
27. Haarausfall	40	7	13	40
28. Brennende/ wunde Augen	97	3	0	0
29. Kurzatmigkeit	91	6	2	1
30. Mundtrockenheit	73	6	20	1

Tab.16: HD DEX (20 mg) Gruppe an Tag 1.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	66	9	10	15
2. Reizbarkeit	84	7	8	1
3. Müdigkeit	46	12	35	7
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	66	7	15	12
5. Muskelschmerzen	88	2	9	1
6. Depressivität	82	6	8	4
7. Energielosigkeit	64	10	22	4
8. Rückenschmerzen	84	7	5	4
9. Nervosität	78	7	9	6
10. Übelkeit	66	5	16	13
11. Zukunftsangst	72	7	15	6
12. Schlafstörungen	69	3	15	13
13. Kopfschmerzen	79	8	8	5
14. Erbrechen	67	14	14	16
15. Schwindelgefühl	93	0	7	0
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	88	3	5	4
18. Bauchschmerzen	90	3	7	0
19. Ängstlichkeit	84	3	9	4
20. Verstopfung	92	0	5	3
21. Durchfall	100	0	0	0
22. Herzschmerzen	100	0	0	0
23. Zittern	95	2	2	1
24. Kribbeln in Händen und Füßen	94	3	3	0
25. Konzentrationsschwierigkeiten	81	5	13	1
26. Wunde Mundschleimhaut	95	2	2	1
27. Haarausfall	39	9	13	39
28. Brennende/ wunde Augen	95	3	2	0
29. Kurzatmigkeit	29	5	4	1
30. Mundtrockenheit	64	5	28	3

Tab.17: MD DEX (8 mg) Gruppe an Tag 1.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	66	9	10	15
2. Reizbarkeit	84	7	8	1
3. Müdigkeit	46	13	34	7
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	66	7	15	12
5. Muskelschmerzen	88	2	9	1
6. Depressivität	82	7	7	4
7. Energielosigkeit	64	11	21	4
8. Rückenschmerzen	84	8	4	4
9. Nervosität	78	7	9	6
10. Übelkeit	66	5	16	13
11. Zukunftsangst	72	7	15	6
12. Schlafstörungen	69	3	15	13
13. Kopfschmerzen	79	7	9	5
14. Erbrechen	67	3	14	16
15. Schwindelgefühl	93	0	7	0
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	88	3	5	4
18. Bauchschmerzen	90	3	7	0
19. Ängstlichkeit	84	3	9	4
20. Verstopfung	92	0	5	3
21. Durchfall	100	0	0	0
22. Herzschmerzen	100	0	0	0
23. Zittern	95	2	2	1
24. Kribbeln in Händen und Füßen	94	3	3	0
25. Konzentrations-schwierigkeiten	81	5	13	1
26. Wunde Mundschleimhaut	95	2	2	1
27. Haarausfall	39	9	13	39
28. Brennende/ wunde Augen	95	3	2	0
29. Kurzatmigkeit	90	5	4	1
30. Mundtrockenheit	64	5	28	3

Tab.18: HD DEX (20 mg) Gruppe an Tag 2.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	59	8	22	11
2. Reizbarkeit	89	3	6	2
3. Müdigkeit	33	6	39	22
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	87	2	4	7
5. Muskelschmerzen	94	0	6	0
6. Depressivität	85	4	9	2
7. Energielosigkeit	57	12	20	11
8. Rückenschmerzen	81	0	13	6
9. Nervosität	81	0	13	6
10. Übelkeit	48	16	30	6
11. Zukunftsangst	87	2	4	7
12. Schlafstörungen	72	0	13	15
13. Kopfschmerzen	83	4	13	0
14. Erbrechen	76	2	15	7
15. Schwindelgefühl	87	2	9	2
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	93	4	2	1
18. Bauchschmerzen	87	3	9	1
19. Ängstlichkeit	96	0	2	2
20. Verstopfung	87	0	11	2
21. Durchfall	96	0	4	0
22. Herzschmerzen	93	0	7	0
23. Zittern	91	4	2	3
24. Kribbeln in Händen und Füßen	91	4	3	2
25. Konzentrations-schwierigkeiten	87	0	11	2
26. Wunde Mundschleimhaut	94	2	2	2
27. Haarausfall	41	6	22	31
28. Brennende/ wunde Augen	93	5	2	0
29. Kurzatmigkeit	87	2	9	2
30. Mundtrockenheit	56	3	26	15

Tab.19: MD DEX (8 mg) Gruppe an Tag 2.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	42	13	21	24
2. Reizbarkeit	87	7	6	0
3. Müdigkeit	30	7	39	24
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	78	3	12	7
5. Muskelschmerzen	87	3	7	3
6. Depressivität	79	7	10	3
7. Energielosigkeit	55	9	24	12
8. Rückenschmerzen	84	6	7	3
9. Nervosität	78	6	12	4
10. Übelkeit	46	12	27	15
11. Zukunftsangst	79	7	5	9
12. Schlafstörungen	73	5	13	9
13. Kopfschmerzen	82	3	10	5
14. Erbrechen	63	3	22	12
15. Schwindelgefühl	84	6	9	2
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	91	4	5	0
18. Bauchschmerzen	88	2	7	3
19. Ängstlichkeit	85	3	9	3
20. Verstopfung	87	3	7	3
21. Durchfall	88	2	7	3
22. Herzschmerzen	97	0	2	1
23. Zittern	94	3	3	0
24. Kribbeln in Händen und Füßen	95	2	3	0
25. Konzentrations-schwierigkeiten	79	10	8	3
26. Wunde Mundschleimhaut	92	3	5	0
27. Haarausfall	40	9	11	40
28. Brennende/ wunde Augen	91	6	2	1
29. Kurzatmigkeit	88	5	6	1
30. Mundtrockenheit	63	6	18	13

Tab.20: HD DEX (20 mg) Gruppe an Tag 3.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	57	8	22	13
2. Reizbarkeit	89	0	9	2
3. Müdigkeit	44	11	28	17
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	87	0	7	6
5. Muskelschmerzen	96	0	0	4
6. Depressivität	89	7	4	2
7. Energielosigkeit	65	9	20	6
8. Rückenschmerzen	85	4	7	4
9. Nervosität	87	2	4	7
10. Übelkeit	59	10	20	11
11. Zukunftsangst	87	0	6	7
12. Schlafstörungen	78	3	9	11
13. Kopfschmerzen	93	3	4	0
14. Erbrechen	80	3	13	4
15. Schwindelgefühl	89	2	9	0
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	91	4	5	0
18. Bauchschmerzen	85	4	6	5
19. Ängstlichkeit	96	0	2	2
20. Verstopfung	87	0	9	4
21. Durchfall	94	0	4	2
22. Herzschmerzen	94	2	4	0
23. Zittern	89	3	6	2
24. Kribbeln in Händen und Füßen	89	3	6	2
25. Konzentrations-schwierigkeiten	89	2	5	4
26. Wunde Mundschleimhaut	89	4	4	3
27. Haarausfall	41	4	26	29
28. Brennende/ wunde Augen	92	4	4	0
29. Kurzatmigkeit	89	5	4	2
30. Mundtrockenheit	65	2	22	11

Tab.21: MD DEX (8 mg) Gruppe an Tag 3.

Häufigkeit in [%]	nicht	kaum	ein wenig	stark
1. Appetitlosigkeit	54	10	17	19
2. Reizbarkeit	84	9	7	0
3. Müdigkeit	34	11	3 4	21
4. sorgenvolle/ ängstliche Gedanken	73	9	9	9
5. Muskelschmerzen	85	5	7	3
6. Depressivität	79	9	9	3
7. Energielosigkeit	52	14	18	16
8. Rückenschmerzen	84	7	7	2
9. Nervosität	78	3	16	3
10. Übelkeit	66	9	16	9
11. Zukunftsangst	78	7	9	6
12. Schlafstörungen	67	8	19	6
13. Kopfschmerzen	91	1	6	2
14. Erbrechen	79	3	10	8
15. Schwindelgefühl	88	3	6	3
16. Verm. sex. Interesse				
17. Angespanntheit	85	9	4	2
18. Bauchschmerzen	88	2	7	3
19. Ängstlichkeit	85	4	8	3
20. Verstopfung	84	1	9	6
21. Durchfall	93	0	6	1
22. Herzschmerzen	94	0	5	1
23. Zittern	94	3	2	1
24. Kribbeln in Händen und Füßen	99	0	1	0
25. Konzentrations-schwierigkeiten	79	9	9	3
26. Wunde Mundschleimhaut	88	9	3	0
27. Haarausfall	37	8	16	39
28. Brennende/ wunde Augen	91	8	1	0
29. Kurzatmigkeit	85	9	5	1
30. Mundtrockenheit	64	9	19	8

**Tab.22: Cortisol-Serumwerte der Therapiegruppe
HD DEX (20mg).**

	Tag 0	Tag 2
[ng / ml]		
< 100	3,7 %	72,2 %
101-150	24,1 %	9,2 %
151-200	37,0 %	7,4 %
201-250	13,0 %	3,7 %
251-300	11,1 %	1,8 %
301-350	3,7 %	1,8 %
351-400	3,7 %	3,7 %
> 400	3,7 %	0

**Tab.23: Cortisol-Serumwerte der Therapiegruppe
MD DEX (8mg).**

	Tag 0	Tag 2
[ng / ml]		
< 100	10,4 %	74,6 %
101-150	28,3 %	7,5 %
151-200	29,8 %	4,5 %
201-250	10,4 %	1,5 %
251-300	13,4 %	6 %
301-350	1,6 %	0
351-400	4,5 %	1,4 %
> 400	1,6 %	4,5 %

**Tab.24: Differenz zwischen Serum-Cortisol Tag 0 und Tag 2 -
Verteilung in einzelnen Therapiegruppen.**

	Gruppe HD DEX (20mg)	Gruppe MD DEX (8 mg)
[ng / ml]		
< 50	13 %	23,9 %
51-100	11,1 %	20,9 %
101-150	42,6 %	31,3 %
151-200	14,8 %	11,9 %
201-250	13 %	4,5 %
251-300	3,7 %	6 %
> 300	1,8 %	1,5 %

Tab.25: Übelkeit an Tag 1 in Abhängigkeit von dem Cortisol-Wert Tag 0.

	0 - Median 169 [ng / ml]	> Median
eigentlich nicht	28,9 %	30,6 %
kaum	0,9 %	5,0 %
ein wenig	9,9 %	10,7 %
stark	10,7 %	3,3 %

Tab.26: Übelkeit an Tag 2 in Abhängigkeit von dem Cortisol-Wert Tag 2.

	0 - Median 21 [ng / ml]	> Median
eigentlich nicht	22,3 %	24,8 %
kaum	8,2 %	5,8 %
ein wenig	18,2 %	9,9 %
stark	1,7 %	9,1 %

Tab.27: Erbrechen an Tag 2 in Abhängigkeit von dem Cortisol-Werten an Tag 2.

	0 - Median 21 [ng/ml]	> Median
eigentlich nicht	38,8 %	29,8 %
kaum	1,6 %	0,8 %
ein wenig	8,3 %	10,7 %
stark	1,7 %	8,3 %

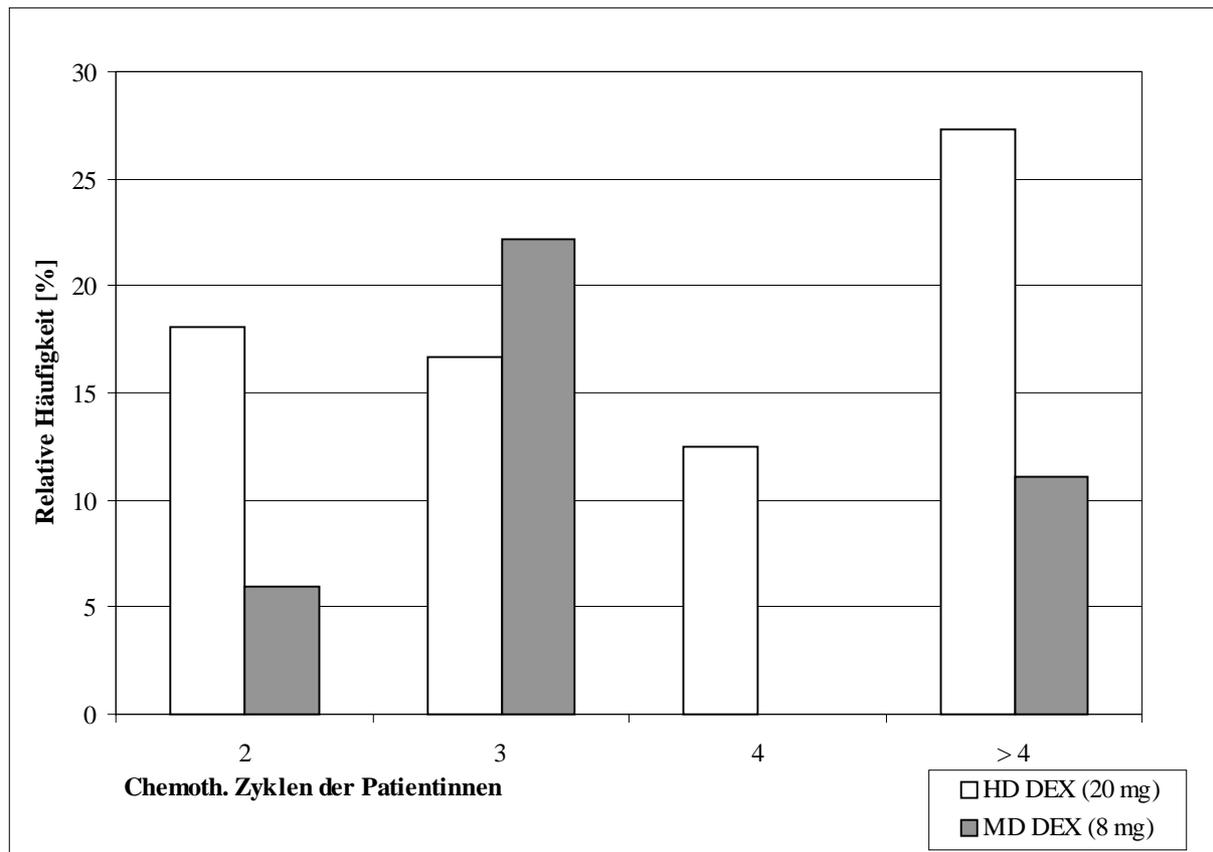


Abb.25: Antizipierte Symptome in den einzelnen chemotherapeutischen Zyklen.

Auf den folgenden Seiten werden die Rotterdam Symptoms Checklist, die Erhebungsbögen sowie die Zusatzfragen aufgeführt.

Liebe Patientin,

die Chemotherapie, die Sie erhalten werden, ist mit einigen, für Sie unangenehmen Nebenwirkungen verbunden. Diese Nebenwirkungen wollen wir Ihnen erträglicher machen. Wir versuchen dies mit Medikamenten, deren bestmögliche Dosierung wir mit ihrer Hilfe finden möchten.

Wir bitten Sie daher, die folgenden Fragebögen in den nächsten Tagen sorgfältig und wahrheitsgemäß zu beantworten.

Erläuterungen zu den Fragebögen

1. Rotterdam Beschwerde-Liste

In diesem Fragebogen ist eine Anzahl von Beschwerden aufgeführt. Wir bitten Sie das Ausmaß der genannten Beschwerde zu markieren, das für Sie persönlich zutrifft. Die Angaben beziehen sich auf den jeweils **einen** Tag, der auf dem Bogen benannt ist.

Für die Beschwerde, die Sie nicht haben, Markieren Sie die "nicht-Spalte".

2. Spezielle Fragen zu Übelkeit und Erbrechen vor/ während und nach der Chemotherapie

In der ersten Frage geht es um Übelkeit. Wenn Sie Übelkeit verspüren, markieren Sie bitte den Zeitpunkt (jedes Kästchen stellt eine Stunde dar) und die Stärke (leicht, mittel, schwer) in dem entsprechenden Kästchen mit einem Kreuz.

Die zweite Frage behandelt das Erbrechen. Jedes Kästchen bedeutet wieder eine Stunde. Tragen Sie bitte für jedes Erbrechen einen Strich in das dem Zeitpunkt des Erbrechens entsprechende Kästchen ein

Wenn Sie den Bogen ausgefüllt haben, geben Sie ihn am Ende Ihres Chemotherapiezyklus, beim Verlassen der Klinik ab.

Vielen Dank für Ihre Mühe im voraus.

Patientenaufkleber

Tag der Chemotherapie (Tag 1) 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 oder Füßen				
Konzentrations- schwierigkeiten				
wunder Mundschleim- haut/ Schmerzen beim Schlucken				
Haarausfall				
brennenden/ wunden Augen				
Kurzatmigkeit				
Mundtrockenheit				

Tag der Chemotherapie (Tag 1)

Datum: _____

Haben Sie heute unter Übelkeit gelitten?

nein ja

Wenn ja, tragen Sie bitte Zeitpunkt und Stärke in das Schema ein:

Uhrzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
nicht																								
leicht																								
mittel																								
schwer																								

Haben Sie heute unter Erbrechen gelitten?

nein ja

Wenn ja, tragen Sie bitte einen Strich für jedes Erbrechen zum entsprechenden Zeitpunkt ein und bewerten Sie die „Art“ von Übelkeit mit einer unten angegebenen entsprechenden Abkürzung:

Uhrzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Anzahl																								
Qualität																								

Erleichternd=E quälend=Q schmerzhaft=S belastend=B neutral=N schwächend=W

Konnten Sie heute Ihre Mahlzeiten wie gewohnt einnehmen? nein ja

War Ihr Stuhlgang heute wie gewohnt?
(Häufigkeit, Beschaffenheit)

nein ja

Zusatzfragen

(erst am Ende des Chemotherapiezyklus beantworten)

1. Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit der Medikamente, die Ihnen zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen verabreicht wurden? (Bitte kreuzen Sie an)

sehr gut	gut	mäßig	kaum	keine

2. Wie beurteilen Sie die Verträglichkeit der Medikamente?
(Bitte kreuzen Sie an)

sehr gut	gut	mäßig	kaum	keine

3. Würden Sie im nächsten Zyklus gerne die gleiche Medikation erhalten ? (Bitte kreuzen Sie an)

Ja	nein	vielleicht

4. Was würden Sie an dieser Medikation bemängeln?

5. Beobachteten Sie Übelkeit/Erbrechen, die nicht in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Chemotherapie standen (z.B. beim Betreten der Klinik, beim Anblick des Arztes, Geruch der Klinik etc.)

Veröffentlichungen

- Abstract** Münstedt K, Müller H, Blauth-Eckmeyer E, Kirsch K,
Vahrson H: Dexamethasone in acute vomiting- the more the
better. # 228 Europ. J. Cancer 33 (Suppl.8), 52- 53, 1997
- Vortrag** Münstedt K.: Dexamethasone in acute vomiting - the more
the better. ECCO 9. 14. - 18. September 1997 in Hamburg
- Originalarbeit** Münstedt K, Müller H, Blauth-Eckmeyer E, Kirsch K,
Zygmunt M, Vahrson H: Role of dexamethasone dosage in
acute chemotherapy-induced nausea and vomiting.
British Journal of Cancer (1999) 79 (3/4), 637-639

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Vahrson möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die Aufgeschlossenheit bei der Erstellung der Arbeit in seiner Abteilung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Münstedt für die Unterstützung während aller Phasen der Arbeit.

Herrn Dr. Bödeker und Frau Dr. Blauth-Eckmeyer danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich Frau I. Staiger und Frau C. Hof für die technische Hilfe bei der Bestimmung des Serum-Cortisols, sowie dem Personal der onkologischen Station der Frauenklinik für die Unterstützung während der Studie.

Ferner gilt mein Dank allen Patientinnen, die trotz ihrer schweren Erkrankung immer zur Mitarbeit bereit waren.

Insbesondere möchte ich meiner Frau für Ihre konstruktiven Anregungen danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Müller-Friedl
Vorname: Helmut
Geburtsdatum/-ort: 05.01.1968, Lugosch

Schulbildung:

1985 - 1987
Gymnasiale Oberstufe Wetzlar
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

1987 - 1989
Seniorenheim Herborn

Berufsausbildung:

1989 - 1992
Ausbildung als Krankenpfleger an den
Dill-Kliniken Dillenburg

Hochschulbildung:

1992 - 1997
Justus Liebig Universität zu Giessen
Studiengang Humanmedizin
1994
Ärztliche Vorprüfung
1995
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1989
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

AiP:

1999 - 2000
Städtisches Klinikum Pforzheim

seit 01.06.2000
Vincentius Klinik Karlsruhe

Giessen, den 15.08.2000