

Jahrgang 26

Nummer 9/2004

Aprepitant (UP. Masche) 33

In Kombination mit anderen hochwirksamen Antiemetika kann Aprepitant bei einer stark emetogenen Chemotherapie, besonders bei der Verabreichung von Cisplatin, Brechreiz und Erbrechen verhüten helfen.

Aripiprazol (A. Frei) 34

Aripiprazol wird wegen seines besonderen Wirkungsmechanismus als «Dopamin-Serotonin-Stabilisator» bezeichnet. Es ist bei Schizophrenie ähnlich wirksam wie andere Neuroleptika. Aripiprazol verursacht keine Hyperprolaktinämie. Seine Vor- und Nachteile sind jedoch gesamthaft noch ungenügend definiert.

Synopsis

Aprepitant

UP. Masche

Aprepitant (Emend®), ein neues Antiemetikum, wird zur Vorbeugung des Chemotherapie-induzierten Erbrechens empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Aprepitant blockiert Neurokinin-1-Rezeptoren, die in den Neuronen des Brechzentrums im Hirnstamm reichlich vorhanden sind. Dadurch wird die emetische Wirkung der Substanz P gehemmt, dem wichtigsten endogenen Liganden des Neurokinin-1-Rezeptors. Die Substanz P ist ein Oligopeptid und dient sowohl im zentralen wie peripheren Nervensystem bei sensorischen Neuronen als Neurotransmitter, also wahrscheinlich auch in den afferenten Bahnen, die zum Brechzentrum führen. Aprepitant hat keine nennenswerte Affinität zu serotoninen oder dopaminergen Rezeptoren.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Aprepitant dauert es 4 Stunden, bis maximale Plasmaspiegel gemessen werden. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 60 bis 65%. Es besteht eine nicht-lineare Pharmakokinetik, indem die Plasmakonzentration bei Dosiserhöhung überproportional ansteigt. Aprepitant wird in der Leber über das Zytochrom-P₄₅₀-System dealkyliert, woran sich CYP3A4 und in geringerem Mass CYP1A2 und CYP2C19 beteiligen. Daraus entstehen mindestens sieben Metaboliten; sie besitzen keine nennenswerte pharmakologische Aktivität und werden je etwa zur Hälfte via Urin und Stuhl eliminiert. Die Halbwertszeit liegt bei 9 bis 13 Stunden. Bei leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik nicht wesentlich verändert.^{1,2}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Aprepitant gegenüber Chemotherapie-induziertem Erbrechen ist in erster Linie bei Behandlungssche-

men untersucht worden, die *Cisplatin* (Platinol® u.a.) enthielten. Cisplatin in höherer Dosis gehört zu den am stärksten emetogenen Zytostatika. Ohne antiemetische Prophylaxe ruft es praktisch immer Erbrechen hervor, das typischerweise einen zweiphasigen Verlauf zeigt: wenige Stunden nach Cisplatin-Verabreichung kommt es zu *akutem* Erbrechen; später, nach rund 24 Stunden, entwickelt sich *verzögertes* Erbrechen, das mehrere Tage andauern kann. Wie kontrollierte Vergleiche gezeigt haben, hilft Aprepitant gegen das verzögerte Erbrechen besser, gegen das akute aber weniger gut als die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron (Zofran®) oder Granisetron (Kytril®).³⁻⁵

In den wichtigen, grossen Studien ist Aprepitant deshalb nur *in Kombination mit anderen Antiemetika* geprüft worden. Es handelt sich dabei um drei Doppelblindstudien bei Personen, die sich einem Chemotherapie-Schema unterziehen mussten, das eine einmalige Infusion von hochdosiertem Cisplatin (≥ 70 mg pro m²) beinhaltete. Zusätzlich zu einer antiemetischen Standardprophylaxe wurde entweder Aprepitant oder Placebo verordnet. Als Standardprophylaxe wählte man die Kombination von Ondansetron, kurz vor der Chemotherapie einmal 32 mg intravenös verabreicht, und Dexamethason (Fortecortin® u.a.), während mehrerer Tage als Tabletten eingenommen. Aprepitant wurde oral verabreicht, und zwar am ersten Tag in einer höheren Dosis, an den folgenden Tagen in einer um etwa ein Drittel geringeren Dosis. In einer Dosisfindungsstudie bei 381 Personen wirkten beide Aprepitant-Dosen besser gegen Übelkeit und Erbrechen als die Standardprophylaxe allein; zudem erwies sich die höhere Aprepitant-Dosis (125/80 mg) der niedrigeren (40/25 mg) als überlegen.⁶

Die beiden Hauptstudien – beide ungefähr gleich gross, je knapp 1050 Personen umfassend – wurden nach dem gleichen Schema durchgeführt. Von zwei Gruppen behandelte man die eine mit Aprepitant (125 mg am Tag 1, 80 mg an den Tagen 2 und 3), Ondansetron und Dexamethason (12 mg am Tag 1, 8 mg an den Tagen 2 bis 4), die andere mit Placebo, Ondansetron und Dexamethason (20 mg am Tag 1, 16 mg an den Tagen 2 bis 4). In der ersten Studie betrug der Anteil der Personen in der Aprepitant-Gruppe, die nicht unter Erbrechen litten und nicht auf Reserve-Antiemetika zurückgreifen mussten, am ersten Tag (Phase des akuten Erbrechens) 89%, während der