

Kathrin Eisenlohr
Dr. med.

Klinische Untersuchung des Einflusses von Aprepitant auf die Pharmakokinetik von hochdosiertem Melphalan bei Patienten mit multiplem Myelom

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Übelkeit und Erbrechen während der Therapie mit hochdosiertem Melphalan werden von Patienten nach wie vor als zwei der schlimmsten Nebenwirkungen erachtet. Der Zusatz von Aprepitant, einem oralen NK₁-Rezeptorantagonisten, welcher seit 2003 in Deutschland zur antiemetischen Therapie bei Chemotherapie zugelassen ist, zur bisherigen antiemetischen Standardtherapie bestehend aus einem 5-HT₃-Antagonisten und einem Kortikosteroid kann sowohl akut wie auch verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen lindern. Aprepitant wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert, des Weiteren ist es ein moderater Inhibitor sowie ein kurzzeitiger Induktor dieses Enzyms. Für Melphalan, welches noch immer standardmäßig zur Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt wird, ist kein Metabolismus oder Einfluss auf dieses Enzym bekannt.

Ziel der Studie war es den Einfluss von Aprepitant auf die Pharmakokinetik von hochdosiertem Melphalan zur Konditionierung vor Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplem Myelom zu untersuchen. Hierzu wurden innerhalb einer großen Studie zur Wirksamkeit von Aprepitant bei den genannten Patienten 30 Patienten in eine Substudie eingeschlossen. In dieser doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an der Universität Heidelberg erhielten die Patienten 125 mg Aprepitant oder Placebo eine Stunde vor der Infusion von Melphalan zusätzlich zur antiemetischen Standardtherapie. Über acht Stunden wurden elf Blutentnahmen vorgenommen. Die Plasmaspiegel von Melphalan wurden mittels Flüssigchromatografie und Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) bestimmt. Die pharmakokinetischen Daten von Melphalan wurden mittels WinNonlin 5.2. errechnet. Um einen eventuellen Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen festzustellen, wurden die Ergebnisse nicht parametrisch miteinander verglichen.

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 10 Aprepitant und 20 Placebo. Es konnten keine Unterschiede für die maximale Plasmakonzentration C_{max} am Ende der Infusion von Melphalan festgestellt werden: Placebo: 3431 ± 608 ng/mL und Aprepitant: 3269 ± 660 ng/mL. Auch AUC und Eliminationshalbwertszeit wurden durch Aprepitant nicht beeinflusst. Die Clearance von Melphalan lag in der Placebogruppe bei 18.2 ± 3.5 L/hr/m² und war somit nicht signifikant unterschiedlich zur Verumgruppe (17.3 ± 4.7 L/hr/m²).

Abschließend lässt sich also feststellen, dass die Gabe von Aprepitant eine Stunde vor Infusion von hoch-dosiertem Melphalan keinen Einfluss auf dessen Exposition und Elimination hat. Demzufolge hat die Gabe von 125 mg Aprepitant eine Stunde vor intravenöser Applikation von Melphalan keinen Einfluss auf dessen Verfügbarkeit. In dieser Hinsicht ist die Gabe von Aprepitant als zusätzliches Medikament zur antiemetischen Therapie bei den oben genannten Patienten also unbedenklich, ja vielleicht sogar wünschenswert.