



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 37

Neue MASCC-Leitlinien für die antiemetische Therapie



Im März 2004 fand in Perugia eine internationale Konsensuskonferenz unter Federführung der MASCC zu neuen antiemetischen Leitlinien statt. Basierend auf den Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften (z.B. ASCO, MASCC) – 1997–98 publiziert und 2001 zu gemeinsamen, für den klinischen Alltag praktikableren Leitlinien umgearbeitet – sind in die Neufassung aktuelle Studiendaten eingeflossen. Hierbei ist insbesondere die Einführung des ersten NK₁-Antagonisten Aprepitant hervorzuheben. Die Leitlinien sind in englischer Sprache unter www.mascc.org und die deutsche Übersetzung unter www.onkosuport.de einzusehen.

Nausea und Emesis sind sowohl bei der Chemo- als auch bei der Strahlentherapie gefürchtet. Eine effektive Prophylaxe setzt voraus, dass das emetogene Potential der jeweiligen Therapie richtig eingeschätzt wird und dass der Patient entsprechend begleitet wird.

Chemotherapieinduzierte Emesis (CINV): Risikogruppen

Im Gegensatz zu der ursprünglich von Hesketh 1997 vorgeschlagenen Einteilung in fünf emetische Risikogruppen – je nach emetogenem Potenzial der antineoplastischen Substanzen – hat sich mittlerweile eine 4-Stufen-Klassifikation (Tabelle 1) durchgesetzt. Neuere Chemotherapeutika bzw. monoklonale Antikörper wurden entsprechend eingeordnet (z.B. Pemetrexed, Bortezomib, Cetuximab, Bevacizumab) und die Klassifikation der bereits vorhandenen Substanzen überprüft. Bei der Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid („AC-Schema“), die bisher als moderat emetogen eingestuft wurde, sollte nach neuesten Erkenntnissen eine antiemetische Prophylaxe wie bei hoch emetogener Chemotherapie durchgeführt werden. Die neuen Leitlinien für CINV sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Hochemetogene Chemotherapie

— Akute Emesis:

Zur Prophylaxe des akuten Erbrechens, bei Chemotherapie mit hohem emetischem Potenzial wird die Drei-

fachkombination Aprepitant + Setron (5-HT₃-Antagonist) + Dexamethason empfohlen. Die eindeutige Datenlage zu Gunsten dieser Kombination, die in mehreren randomisierten Studien mit Cisplatin-haltigen Regimen belegt werden konnte, hat damit den bisherigen „Goldstandard“ Setron + Dexamethason bei hoch emetogener Chemotherapie ersetzt.

Beim Vergleich der Zulassungen von Aprepitant in den USA und Deutschland ist anzumerken, dass für Deutschland nur eine Zulassung für Cisplatin-basierende Chemotherapie vorliegt. Trotzdem ist die Dreierkombination auch für nicht Cisplatin-haltige hochemetogene Chemotherapie als antiemetische Therapieempfehlung anzusehen. Weitere Studien zur eindeutigen Klärung dieses Sachverhaltes sind im Gange.

Tab. 1: Die vier Risikogruppen der Emesis

Hoch emetogen	Risiko bei fast allen Patienten (> 90%)
Moderat emetogen	Risiko bei 30–90% der Patienten
Niedrig emetogen	Risiko bei 10–30% der Patienten
Minimal emetogen	Risiko bei weniger als 10% der Patienten

Tab. 2: Aktuelle Leitlinien bei CINV

Emetisches Risiko	Akut (Tag 1 der Chemotherapie)	Verzögert (Tage 2 ⁺ nach Chemotherapie)
Hoch	APR + 5HT ₃ RA + DEX ^{a,b} Cisplatin an mehreren Tagen: 5HT ₃ RA + DEX	DEX ^b + APR DEX
Moderat	5HT ₃ RA + DEX	DEX Alternativ: 5HT ₃ RA (außer PAL)
Gering	Einzelsubstanzen nach Bedarf: Kortikosteroid oder alternativ Dopaminrezeptorantagonist (subst. Benzamid, Phenothiazin, Butyrophenon)	Keine präventiven Maßnahmen

Dosierungen (und Erläuterungen der Abkürzungen): siehe Tabelle 3 und 4

a: Dieses Schema wurde bisher nur bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie in klinischen Studien untersucht; b: Die ideale Dexamethason-Dosis wurde noch nicht in entsprechenden Studien evaluiert; eine einmalige Dosis von 12 mg an Tag 1 bzw. 8 mg an den Folgetagen scheint gemäß den US-Empfehlungen ausreichend zu sein (National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2004);



— Verzögerte Emesis:

Zur Prophylaxe und Therapie des verzögerten Erbrechens bei Cisplatin sollte eine Kombination aus Dexamethason und Aprepitant eingesetzt werden. Die Zweifachkombination zeigt gegenüber früheren Empfehlungen (Kortikosteroid + Setron bzw. Kortikosteroid + MCP) eine signifikante Verbesserung für den Patienten. Bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie über mehrere Tage wird stattdessen die Zweifachkombination Setron + Dexamethason gegen akute Emesis sowie eine Dexamethason-Monotherapie gegen verzögerte Emesis empfohlen.

Moderat emetogene Chemotherapie

— Akute Emesis:

Bei moderat emetogener Chemotherapie stellt gegenwärtig die Kombination eines Setrons mit Dexamethason den antiemetischen Standard im ersten Chemotherapiezyklus dar. Eine mögliche zukünftige Änderung dieser Empfehlung speziell im Hinblick auf das in Deutschland noch nicht zugelassene Palonosetron bedarf weiterer Studien mit leitlinienorientiertem Studiendesign (Applikation von Palonosetron zusammen mit Dexamethason). Ebenso könnte zukünftig auch die Dreifachkombination Aprepitant + Setron + Dexamethason eine Bedeutung erlangen, worauf aktuelle Studiendaten hinweisen.

— Verzögerte Emesis:

Auch bei moderat emetogener Chemotherapie werden antiemetische Präventionsmaßnahmen gegen verzögerte Emesis empfohlen. Hier wird zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens eine Monotherapie mit einem oralen Kortikosteroid bzw. Dexamethason als ausreichend angesehen. Alternativ kann auch ein Setron eingesetzt werden. Diese Therapieempfehlung basiert allerdings auf einem geringem Evidenz- und Konsensusgrad unter den Experten. Eine Dexamethasondosis von 8 mg/d wird bei moderat emetogener Chemotherapie als ausreichend erachtet (Tabelle 4).

Gering emetogene Chemotherapie

Liegt nur ein geringes emetogenes Risiko vor, reicht eine Monotherapie mit

einem Kortikosteroid wie beispielsweise Dexamethason zur Prophylaxe des akuten Erbrechens aus.

Obwohl nicht ausdrücklich erwähnt, könnte auch ein anderes Antiemetikum aus der Gruppe der substituierten Benzamide, Phenothiazine oder Butyrophe none gegeben werden.

Gegen das verzögerte Erbrechen wird wegen der geringen Inzidenz keine routinemäßige Prophylaxe bei Zytostatika aus dieser Gruppe bzw. entsprechend emetogenen Polychemotherapien als notwendig erachtet.

Minimal emetogene Chemotherapie

Bei Einsatz von Zytostatika mit minimal emetogenem Potenzial und bei Patienten ohne bekannte Historie emetischer Episoden sind keine präventiven antiemetischen Maßnahmen notwendig.

In den Tabellen 3 und 4 sind empfohlene Dosierungen für die 5HT₃-Antagonisten bereits unter Einbeziehung der neuen Substanz Palonosetron sowie für Dexamethason und Aprepitant zusammengestellt. Speziell für die Setrone wird

Tab. 3: Dosierungsempfehlungen für 5-HT₃-Antagonisten

5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten	Akute Emesis (Tag 1)	
	i.v. (mg)/(mg/kg)	Oral (mg)
Ondansetron (OND)	8/0,15	16 ^a
Granisetron (GRA)	1/0,01	2 (oder 1 ^b)
Tropisetron (TRO)	5	5
Dolasetron (DOL)	100/1,8	100
Palonosetron (PAL) ^c	0,25	–

a: In randomisierten Studien als 8 mg b.i.d. Schema eingesetzt; b: Von einigen Podiumsmitgliedern aufgrund zweier klinischer Studien empfohlen; c: bisher nur in den USA zugelassen

Tab. 4: Dosierungsempfehlungen für Dexamethason und für Aprepitant

Antiemetikum	Akute Emesis		Verzögerte Emesis
	i.v. (mg)	Oral (mg)	Oral (mg)
Dexamethason (DEX)			
Dosierung nach emetogenem Risiko der Chemotherapie			
Hoch	20 ^a bzw 12 ^b	20 ^a bzw 12 ^b	8 b.i.d.b (für 3–4 Tage)
Moderat	8 ^c	8	8 (oder 4 b.i.d.) (für 2–3 Tage)
Gering	4–8	4–8	–
NK ₁ -Rezeptorantagonisten			
Aprepitant (APR) (als Teil einer Kombinationstherapie)	–	125 mg	80 mg (für 2 Tage)

a: Bei Cisplatin durch Dosisfindungsstudie evaluiert (Italian Group for Antiemetic Research – IGAR 1998); b: Bei Verwendung von Aprepitant scheint eine einmalige Dosis von 12 mg an Tag 1 bzw. 8 mg an den Folgetagen auszureichen (gemäß NCCN 2004); weitere klinische Studien hierzu sind notwendig; c: Evaluiert bei Cyclophosphamid 600–1000 mg/m², Doxorubicin ≥ 50 mg/m², Epirubicin ≥ 75 mg/m² oder Carboplatin ≥ 300 mg/m² als alleinige Chemotherapie oder jeweils kombiniert mit anderen Zytostatika (IGAR 2004);

Tabelle 5: Emesis-Risiko in Abhängigkeit vom Bestrahlungsort*

Risikogruppe	Bestrahlungsort
Hoch	Ganzkörperbestrahlung
Moderat	Oberes Abdomen
Niedrig	Untere Thoraxregion, Becken, Schädel (Radiochirurgie) kraniospinal
Minimal	Kopf und Hals, Extremitäten, Schädel, Brust

* In Analogie zur CINV werden ebenfalls vier Risikogruppen bei RINV zu Grunde gelegt.



27.01.–29.01.05
in Sevilla, Spanien

7th International Symposium
on Febrile Neutropenia

www.imedex.com

17.03.–19.03.05
in Ft. Lauderdale, Florida/USA

Palliative Medicine 2005

www.clevelandclinicmeded.com

14.05.–17.05.05
in Orlando, Florida/USA

ASCO Annual Meeting

www.asco.org

30.06.–02.07.05
in Genf, Schweiz

MASCC/ISOO
17th International Symposium

www.mascc.org

29.09.–01.10.05
in Genf, Schweiz

6th Meeting of SIOG

www.cancerworld.org

30.10.–03.11.05
in Paris, Frankreich

ECCO 13 –
The European Cancer Conference
(ESTRO 24)

www.fecs.be

Weitere Informationen finden Sie auf der Homepage des Arbeitskreises Supportive Massnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).

www.onkosupport.de

von den Experten nochmals erwähnt, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Effektivität dieser Substanzen untereinander gibt, wenn sie gemäß den Leitlinien gegeben werden. Ebenso wird in den aktuellen Empfehlungen nochmals betont, dass intravenöse und orale Formulierungen eines Antiemetikums in entsprechenden Äquivalenzdosen als äquieffektiv und gleichermaßen sicher angesehen werden.

Radiotherapie-induzierte Emesis (RINV): Risikogruppen

Analog zur CINV bei Chemotherapie ist die Emetogenität der Strahlentherapie einerseits abhängig von den bekannten patientenindividuellen Risikofaktoren und andererseits von therapiebezogenen Faktoren wie Einzeldosis, Gesamtdosis, Lokalisation und Volumen der Bestrahlung. Bei RINV werden vier Risikogruppen zu Grunde gelegt (Tab. 5).

Hoch emetogene Radiotherapie:

Zur Prophylaxe dieser Form des Erbrechens wird die prophylaktische Gabe der Kombination Setron + Dexamethason als derzeitige Therapieempfehlung angesehen.

Moderat emetogene Radiotherapie:

Bei moderat emetogener Bestrahlung (z.B. oberes Abdomen) wird bei hohem Konfidenz- und Konsensusgrad die Gabe eines Setrons als Monotherapie empfohlen.

Gering emetogene Radiotherapie:

Die prophylaktische Gabe eines Setrons wird nur bei bekannter Emesis-Historie empfohlen. Bei Patienten ohne vorangegangene emetische Episoden sollte die Gabe eines Setrons nur bei Bedarf erfolgen.

Minimal emetogene Radiotherapie:

Patienten, die in diese Kategorie eingeordnet werden können, sollten bei Bedarf eine Rescue-Medikation in Form eines Dopaminantagonisten oder Setrons erhalten.

Antizipatorisches Erbrechen

Die beste Präventivmaßnahme gegen diese Form der Emesis ist eine optimale

Kontrolle der akuten und verzögerten Emesis in vorangegangenen Zyklen.

Patienten, die von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen betroffen sind, sollten eine psychologische Therapie erhalten (hoher Konfidenz- und Konsensusgrad der Experten). Alternativ oder in Ergänzung zur Psychotherapie kann ein Benzodiazepin gegeben werden (ebenfalls hoher Konsensusgrad, aber nur moderater Konfidenzgrad).

Zukünftige Aufgabenfelder

Die Experten der Perugia-Konsensuskonferenz gaben darüber hinaus auch diverse methodische Empfehlungen zum Design und zur Durchführung klinischer Studien, um bessere evidenzbasierte Daten für zukünftige Leitlinien zu bekommen.

Ebenso wurden Aufgabenfelder angesprochen, die bisher nur in relativ geringem Umfang Gegenstand klinischer Studien waren (z.B. antiemetische Studien bei pädiatrischen Patienten, Erbrechen in Niedrigrisikogruppen, spezifische Studien zu RINV, Hochdosischemotherapie, Chemotherapie über mehrere Tage, multiple Chemotherapiezyklen, Ausweichmedikation, pharmakoökonomische Fragestellungen, Einhaltung antiemetischer Leitlinien).

Weitere zukünftige Forschungsbereiche betreffen die Grundlagenforschung bei Opioid- und Cannabinoidrezeptoren sowie „neuen“ Rezeptorkandidaten. Mit der PET-Technik könnten Untersuchungen zur Wirksamkeitsdauer antiemetischer Substanz durchgeführt werden. Mit Hilfe molekularbiologischer Analysen respektive Studien („Gene Arrays“, pharmakogenetische Studien) wären zukünftig auch individualisierte Leitlinien denkbar.

Autoren:

Dr. Ludwig Kraut
Prof. Dr. Dr. Axel A. Fauser
Klinik für Knochenmarktransplantation
und Hämatologie/Onkologie GmbH
Dr.-Ottmar-Kohler-Str. 2
55743 Idar-Oberstein

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de