



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 31

Emesis – neue Therapiestrategien

Das antiemetische Management in der Onkologie ist trotz bisheriger Erfolge noch verbesserungswürdig. Zwei neu zugelassene Substanzen, der NK1-Antagonist Aprepitant und der 5-HT₃-Antagonist Palonosetron könnten die Behandlung der akuten und insbesondere der verzögerten Emesis weiter optimieren. Trotz pharmakologischer Fortschritte besteht immer noch großer Handlungsbedarf bei der Umsetzung von Leitlinien zur Emesistherapie in die Praxis.



© Photodisc

Die antiemetische Therapie ist seit Jahren ein integraler Bestandteil onkologischer Behandlungskonzepte. Sie ist essenziell für die Compliance des Patienten und trägt wesentlich zur Verbesserung seiner Lebensqualität bei. Prinzipiell kann für jeden Patienten, abhängig von prädisponierenden Faktoren und erwarteter Emesistypen, ein Risikoprofil erstellt und die geeignete Therapie ausgewählt werden.

Setrone: Sind sie alle gleich?

Mit der Einführung der 5-HT₃-Antagonisten (Setrone) in den 90er Jahren wurde die Behandlung des Chemotherapie-induzierten Erbrechens deutlich verbessert. Die verschiedenen Setrone gelten bei äquieffektiver Dosierung als therapeutisch gleichwertig. Für jedes der in Europa und Nordamerika am häufigsten

verwendeten Präparate (Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Tropisetron) kann jedoch ein individuelles pharmakologisches und pharmakokinetisches Profil erstellt werden. Wichtig hierbei sind Plasmahalbwertszeiten, Rezeptorbindungs- bzw. -hemmmechanismen und Interaktionen mit Cytochrom-P450-Isoenzymen. Die therapeutische Relevanz dieser Unterschiede ist bisher nicht gesichert. Beim Gebrauch von Setronen sollten auch pharmakoökonomische Gesichtspunkte berücksichtigt werden (Kämmerer 2002).

Therapie der verzögerten Emesis

Die Beherrschung der verzögerten Emesis stellt nach wie vor ein großes Problem dar. Während das akute Erbrechen bei hoch bis moderat emetogenen Chemotherapieregimen bei etwa 70–90% der

Patienten mit einer Kombinationstherapie aus 5-HT₃ + Dexamethason gut kontrollierbar ist, leiden immer noch fast die Hälfte der Patienten unter verzögerter Emesis. Bei erfolgreicher Behandlung des akuten Erbrechens tritt sie jedoch seltener auf. Dies ist ein möglicher Hinweis dafür, dass auch Serotonin-vermittelte Mechanismen bei der Pathogenese der verzögerten Emesis eine Rolle spielen könnten.

Die Datenlage zu den 5-HT₃-Antagonisten ist insgesamt unbefriedigend. Auch die Empfehlungen der einzelnen Fachgruppen sind von geringer Evidenz, insbesondere bei moderat bis hoch emetogenen, nicht Cisplatin-haltigen Chemotherapien. Die gemeinsame Leitlinie verschiedener Fachgesellschaften aus dem Jahr 2001 empfiehlt für die Anschlussbehandlung (Tag 2+) eine Kom-

bination aus Dexamethason + MCP oder Dexamethason + 5-HT₃ bei hoch emetogener Chemotherapie bzw. Dexamethason alleine oder Dexamethason + MCP bzw. Dexamethason + 5-HT₃ bei moderat emetogener Chemotherapie zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens (siehe Im Focus Onkologie 6/2001 Fortbildung Supportivtherapie, Koeller 2002).

— Neu: Palonosetron

Seit August 2003 ist in den USA Palonosetron als neues Antiemetikum aus der Klasse der 5-HT₃-Antagonisten zugelassen. Bezüglich seiner Pharmakokinetik zeichnet sich Palonosetron im Vergleich zu den bekannten Setronen durch eine weitaus höhere Rezeptorbindungsaffinität und eine Plasmahalbwertszeit von etwa 40 Stunden aus. Der Wirkstoff ist für folgende Indikationen zugelassen:

- ▶ Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen verbunden mit anfänglichen und wiederholten Kursen moderat bis hoch emetogener Chemotherapien
- ▶ Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen verbunden mit ersten und wiederholten Kursen moderat emetogener Chemotherapien

Damit ist Palonosetron der bisher einzige 5-HT₃-Antagonist, der für die Prophylaxe der verzögerten Nausea und Emesis zugelassen ist. Sein Nebenwirkungsprofil ist mit dem der bekannten Setrone vergleichbar. Zwei randomisierte Phase-III-Studien mit Palonosetron wurden bei moderat emetogener Chemotherapie (u.a. Cyclophosphamid, Epirubicin, Doxorubicin) durchgeführt (Gralla 2003, Eisenberg 2003). Die Ergebnis-

se dieser Studien belegen, dass eine einmalige Gabe von Palonosetron zur Prophylaxe des akuten Erbrechens gegenüber den Vergleichssubstanzen Ondansetron beziehungsweise Dolasetron therapeutisch gleichwertig und in einer Studie diesen sogar signifikant überlegen ist (Tabelle 1). Vor allem bei der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens war Palonosetron mit 15–20% höheren Ansprechraten deutlich wirksamer. In einer weiteren Studie zeigten Aapro und Kollegen, dass Palonosetron auch bei der Prophylaxe des akuten und verzögerten Erbrechens bei hoch emetogener Chemotherapie mit Ondansetron gleichwertig ist (Aapro 2003).

Bei diesen Ergebnissen ist jedoch zu berücksichtigen, dass die jeweiligen Setrone nur einmal, am ersten Tag der Chemotherapie appliziert wurden. Möglicherweise würden sich die Unterschiede in den Ansprechraten aufheben, wenn die Präparate in den empfohlenen Dosierungen appliziert werden (Palonosetron einmal für fünf Tage, andere Setrone täglich für fünf Tage). Hierzu sind weitere klinische Studien – auch unter Einbeziehung von Dexamethason – notwendig. Dennoch wäre die Einmalgabe von Palonosetron zur Prophylaxe des verzögerten Erbrechens durchaus von Vorteil. Für wiederholte Gaben von Palonosetron liegen aktuell keine Daten zur Sicherheit und Effektivität vor. Gemäß der gegenwärtigen Datenlage könnte Palonosetron zukünftig in Kombination mit Dexamethason ein wichtiges Medikament gegen akute und verzögerte Emesis sein. Inwieweit für Deutschland eine Zulassung für Palonosetron beantragt wird, ist derzeit nicht bekannt.

— Status quo zu Aprepitant

Die Zulassung von Aprepitant in den USA und Europa im Jahr 2003 kann als ein weiterer Meilenstein in der Supportivtherapie bezeichnet werden. Nach mehr als 10 Jahren kam damit eine neue Wirkstoffklasse zur Behandlung des Erbrechens bei hoch emetogenen Chemotherapien (Cisplatin) auf den Markt. Sie hat sich besonders in der Therapie der verzögerten Emesis bewährt. Aprepitant, ein so genannter Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptorantagonist, hemmt den Neurotransmitter „Substanz P“ (Tachykinin, Neurokinin), dem in der Pathophysiologie der verzögerten Emesis eine große Rolle zugeschrieben wird. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Studiendaten zu Aprepitant zusammengestellt.

Alleine und in Kombination mit Dexamethason ist Aprepitant bei akuter Emesis nur begrenzt wirksam und nicht mit Setronen (± Dexamethason) vergleichbar. Die Dreifachkombination Aprepitant + Setron + Dexamethason führt jedoch zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechraten um ca. 10–20% gegenüber dem bisherigen „Goldstandard“ Setron + Dexamethason.

Bemerkenswert ist auch die Wirkung von Aprepitant auf die verzögerte Form der Emesis, für die je nach Studiendesign komplette Ansprechraten zwischen etwa 50 und 80% angegeben werden. Die entsprechenden Werte für Studienarme ohne Aprepitant liegen dagegen zwischen etwa 30 und 55%. Für den Krebspatienten hat daher eine Dreifachkombination den größten Nutzen. Gemäß der Zulassung ist z.B. folgendes antiemetisches Schema empfehlenswert:

Tab. 1: Ergebnisse von Phase III Studien mit Palonosetron

Studie	Patienten (n)	Chemotherapie	Antiemetisches Schema	CR (%) bei Prophylaxe der akuten CINE (0–24 h)	P (97,5% CI)	CR (%) bei Prophylaxe der verzögerten CINE (24–120 h)	P (97,5% CI)
Gralla 2003	189	Moderat emetogen	PAL 0,25 mg	81	0,009 (2–23%)	74	< 0,001 (8–30%)
Eisenberg 2003	189	Moderat emetogen	PAL 0,25 mg	63	n.s. (-2–22%)	54	0,004 (3–27%)
Aapro 2003	223	Hoch emetogen	PAL 0,25 mg	59	n.s. (-9–13%)	45	n.s. (-5–22%)
	221	emetogen	OND 32 mg	57		39	

PAL: Palonosetron; OND: Ondansetron; DOL: Dolasetron; jeweils Einmalgabe zu Beginn der Chemotherapie; CR: komplette Ansprechrate; CINE: chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen; CI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant



- ▶ Aprepitant (p.o.): 125 mg (d1), 80 mg (d2–3)
- ▶ Dexamethason (p.o.): 12 mg (d1), 8 mg (d2–4)
- ▶ Setron (i.v.): z.B. Ondansetron 32 mg (d1)

Auch bei multiplen Chemotherapiezyklen zeigt eine Dreifachkombination mit Aprepitant eine hohe Effizienz, was De Wit und Kollegen anhand kombinierter Daten aus zwei Phase-III-Studien belegen konnten. Die Emesisrate in den Studienarmen mit Aprepitant war in den Zyklen 2–6 um etwa 15% niedriger als in den Studienarmen mit Standardtherapie (De Wit 2004).

Im Hinblick auf das bisherige Studiendesign muss allerdings berücksichtigt werden, dass in allen vorliegenden Studien Aprepitant an den Tagen nach Chemotherapie (Tag 2+) nur gegen Plazebo bzw. Dexamethason getestet wurde und nicht gegen eines der empfohlenen

Regime Dexamethason + MCP oder Dexamethason + Setron. Auch andere Fragen zum klinischen Nutzen von Aprepitant stehen im Raum und müssen in weiteren Studien geklärt werden:

- ▶ Unter pharmakokinetischen Aspekten ist zu prüfen, inwieweit die Dosis von Dexamethason angepasst werden muss, da Aprepitant den Plasmaspiegel erhöht. Auch andere Arzneimittelwechselwirkungen durch Aprepitant sind zu klären.
- ▶ Da viele Tumorpatienten zwar hochemetogene, aber nicht Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten, ist eine Evaluation von Aprepitant in diesem Setting wichtig. Interessant wäre auch, welche Wirksamkeit eine Kombination aus Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason bei hoch bis moderat emetogenen Chemotherapien zeigt. Trotz der noch offenen Fragen kann Aprepitant als Bereicherung im suppor-

tiven Management bezeichnet werden (Siehe auch Kommentar auf Seite 38).

Zwischen Theorie und Praxis

Verschiedene Fachgesellschaften und Organisationen (MASCC, ASCO, ASHP, NCCN, ESMO) haben Ende der 90er Jahre auf der Grundlage zahlreicher klinischer Studien entsprechende evidenzbasierte Konsensempfehlungen bzw. Leitlinien zum Chemo- und auch zum Strahlentherapie-induzierten Erbrechen veröffentlicht. Trotz vorhandener Konsensempfehlungen werden nicht alle Patienten danach behandelt. Oft werden die Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien nicht in die Praxis umgesetzt. Umfragen und Studien haben ergeben, dass nur etwa drei Viertel der Patienten mit hoch sowie etwa 40–70% der Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie eine Leitlinien-adaptierte antiemetische Medikation erhalten.

Tab. 2: Klinische Studien zu Aprepitant

Studie	Patienten (n)	Cisplatin (mg/m ²)	Antiemetisches Schema	CR (%)	CR (%)
				Tag 1	Tag 2–5
Navari 1999	159	≥ 70	GRA + DEX (d1)	67	33
			GRA + DEX + APR (d1)	94	78
			GRA + DEX (d1), APR (d1–5)	93	82
Cocquyt 2001	53	50–100	OND (d1)	52	30
			APR prodrug (d1)	37	72
Campos 2001	351	≥ 70	GRA + DEX (d1)	57	29
			GRA + DEX (d1), APR (d1–5)	80	63
			DEX (d1), APR (d1–5)	46	51
			DEX (d1), APR (d1–5)	43	57
Van Belle 2002	177	≥ 70	DEX (d1), APR (d1–5)	49	65
			APR + DEX (d1)	47	61
			OND + DEX (d1)	84	41
Poli-Bigelli 2003	569	≥ 70	OND (d1), DEX (d1–4)	68	47
			OND (d1), APR (d1–3), DEX (d1–4)	83	68
Chawla 2003	583	≥ 70	OND (d1), DEX (d1–5)	71	45
			OND (d1), DEX (d1–5), APR 375/250 mg (d1–5)	91	73
			OND (d1), DEX (d1–5), APR 125/80 mg (d1–5)	83	73
			OND (d1), DEX (d1–5), APR 40/25 mg (d1–5)	76	64
Hesketh 2003	530	≥ 70	OND (d1), DEX (d1–4)	78	56
			OND (d1), APR (d1–3), DEX (d1–4)	89	75
De Wit 2004	1038 (Zyklus 1)	≥ 70, bis zu 6 Zyklen	OND (d1), DEX (d1–4)	49/45/48/44/34/34 (Zyklus 1–6)	
			OND (d1), APR 1(d1–3), DEX (d1–4)	64/60/59/59/59/59 (Zyklus 1–6)	

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert, multizentrisch; CR: komplette Ansprechrate (meist definiert als keine Emesis und keine Ausweichmedikation); DEX: Dexamethason; GRA: Granisetron; OND: Ondansetron; APR: Aprepitant

Tab. 3: Kanadische Interventionsstudie zur Einhaltung einer antiemetischen Leitlinie bzgl. Granisetron

Anwendungskriterien	Befolgung Leitlinie (n = 195 Patienten)
Indikation (moderat bis hoch emetogene Chemotherapie)	97,4%
Dosierung (1 mg iv/d)	99,0%
Dauer (nur bis 24 h nach Chemotherapie)	94,4%
Erfüllung aller 3 Kriterien*	88,7%
Kosteneinsparung pro angemessener Verschreibung**	7–14 Euro

* Intervention von Apothekern in 49 Fällen; ** relativ zu früheren Verschreibungsgewohnheiten mit Ondansetron (8 mg i.v. 2-3x/d)

Dies wirkt sich natürlich negativ auf Lebensqualität und Compliance der Patienten aus. Andererseits gibt es auch zahlreiche Fälle, in denen Patienten mit gering emetogener Chemotherapie „übertherapiert“ werden, aus pharmakoökonomischer Sicht und aus Sicherheitsaspekten ebenfalls ein Nachteil.

Bessere Umsetzung

Die MASCC, ASCO und andere Fachgesellschaften bemühen sich um gemeinsame Leitlinien und entwickeln aus den bisher umfangreichen, eher technisch orientierten Dokumenten praktikable Anweisungen für den Alltag. Aber auch bei Therapieempfehlungen, die sich in der täglichen Praxis einfacher umsetzen lassen, sollte die Einhaltung von Leitlinien durch multifaktorielle Interventionsprogramme gefördert werden. Wie die Umsetzung der Leitlinien erleichtert werden kann, hat eine kanadische Interventionsstudie am Beispiel von Granisetron demonstriert (Dranitsaris 2001, Tabelle 3). Folgende Maßnahmen wurden ergriffen um die Einhaltung der Leitlinie zu fördern:

- ▶ Verteilung einer Klinik-internen Leitlinie zum Einsatz von Granisetron und anderen Antiemetika
- ▶ Einsatz von Meinungsbildnern
- ▶ interne Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Pflegepersonal
- ▶ vorgedruckte Rezepte
- ▶ Intervention des Klinikapothekers bei unsachgemäßer Verordnung eines antiemetischen Regimes
- ▶ Audit und Feedback

Obwohl es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt ist die Gesamterfolgsrate des Interventionsprogramms von ca. 89% im Vergleich zu früheren Untersuchungen der Studiengruppe mit Ondansetron (Gesamterfolgsrate: 76%)

bemerkenswert. Eine ähnliche Studie von Mertens (2003) aus den USA hat gezeigt, dass Interventionsprogramme und statistische Prozesskontrolle auf der Seite der Ärzte alleine nicht ausreichend sein können, Leitlinien einzuhalten. Vielmehr müssen Ärzte auch mit dem Chemotherapie-induziertem Erbrechen der Patienten konfrontiert werden (Feedback-Methode), um die Beachtung der Leitlinien zu verbessern.

Fazit

Der NK1-Antagonist Aprepitant ist in Kombination mit anderen Antiemetika eine Therapieoption bei der Behandlung akuter und verzögerter Emesis. Auch der neue 5-HT₃-Antagonist Palonosetron könnte das Spektrum antiemetischer Substanzen bereichern, insbesondere bei verzögertem Erbrechen. Ungeachtet der jüngsten Erfolge neuer Antiemetika ist die Einhaltung antiemetischer Leitlinien noch ein großes Problem. Selbst „praxistaugliche“ Leitlinien müssten durch entsprechende Interventionsprogramme und Feedbackmechanismen ergänzt werden, damit die Patienten von den pharmakologischen Fortschritten tatsächlich profitieren.

Literatur

1. Aapro MS et al. Palonosetron (PALO) is effective in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). MASCC/ISOO 15th Symp., Berlin, June 18–21, 2003, P 3.
2. Cocquyt V et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. Eur J Cancer 37 (2001): 835–42.
3. De Wit R et al. The oral NK1 antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis

of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. Eur J Cancer 40 (2004): 403–10. (Enthält weitere Literatur zu Aprepitant, die in Tab. 2 zitiert wurde)

4. Dranitsaris G et al. Implementing evidence based antiemetic guidelines in the oncology setting: results of a 4-month prospective intervention study. Support Care Cancer 9 (2001): 611–18.
5. Eisenberg P et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer 98 (2003): 2473–82.
6. Gralla R et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 14 (2003): 1570–77.
7. Kämmerer W. Etablierung einer Leitlinie zur Prophylaxe Zytostatika-induzierten Erbrechens. Erfahrung und Evaluation. Krankenhauspharmazie 23 (2002): 411–15.
8. Koeller JM et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. Support Care Cancer 10 (2002): 519–22.
9. Mertens WC et al. Improving the care of patients with regard to chemotherapy-induced nausea and emesis: the effect of feedback to clinicians on adherence to antiemetic prescribing guidelines. J Clin Oncol 21 (2003): 1373–78.
10. Van Belle S et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonist L-758,298 and MK-869. Cancer 94 (2002): 3032–41.

Prof. Dr. Dr. A. A. Fauser, Dr. L. Kraut
Klinik für Knochenmarktransplantation
und Hämatologie/Onkologie GmbH
Dr.-Ottmar-Kohler-Str. 2
55743 Idar-Oberstein
E-Mail: office@bmt-center-io.com

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