

Guidelines in der Supportivtherapie -Emesis-

K. Jordan

Klinik für Innere Medizin IV

Direktor: Prof. H.-J. Schmoll

Onkologie/Hämatologie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



Guidelines



- MASCC Jan. 2006, Roila F. (Ann Oncol)
- ASCO Juni 2006, Kris M. (JCO)
- NCCN, Januar 2007, www.nccn.org

Zeitverlauf von Emesis und Nausea

Tag 1 (bis 24 Stunden)

Tag 2 - 5 (kann bis 7 Tage andauern)

Akute Emesis

Verzögerte Emesis

Serotonin
(5HT3)

Substanz P
(NK1)

Vier emetogene Risikogruppen

Chemo-therapie	Risiko, ohne Antiemese zu erbrechen	Beispielsubstanzen
Hoch	> 90 %	Cisplatin, Streptozotocin
Moderat	30-90%	Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oxaliplatin, Irinotecan
Gering	10-30%	Capecitabin, Gemcitabin, 5- FU, Docetaxel, Paclitaxel
Minimal	< 10%	Bleomycin, Rituximab, Vinca-Alkaloide

Emetogenes Potential

Orale Zytostatika

High (>90%)	Hexamethylmelamine, Procarbazine
Moderate (30–90%)	Cyclophosphamide, Etoposide, Temozolomide, Vinorelbine, Imatinib
Low (10–30%)	Capecitabine, Fludarabine (Etoposide)
Minimal (<10%)	Chlorambucil, Hydroxyurea, L- Phenylalanine mustard, 6-Thioguanine, Methotrexate, Gefitinib

Antiemetische Leitlinien - MASCC, ASCO-

Emetogenität	Akute Emesis ($< 24h$)	gefolgt von	Verzögerte Emesis ($> 24h$)
Hoch $> 90\%$	5-HT ₃ -RA + Dex+ 125 mg Aprepitant	⇒	Dex (Tag 2-4)+ 80 mg Aprepitant (Tag 2-3)
Moderat 30% - 90%	1. 5-HT ₃ -RA + Dex+ Aprepitant (125) 2. 5-HT ₃ -RA + Dex+	⇒	1. Aprepitant (80) (Tag 2-3) 2. Dex oder 5-HT ₃ - RA

5-HT₃-RA = 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten; Dex = Dexamethason

Antiemetische Leitlinien - MASCC, ASCO-

Emetogenität	Akute Emesis ($< 24\text{h}$)	gefolgt von	Verzögerte Emesis ($> 24\text{h}$)
Gering 10% - 30%	Monotherapie: Dex	\Rightarrow	Keine Behandlung
Minimal $< 10\%$	Keine Behandlung	\Rightarrow	Keine Behandlung

Dex = Dexamethason

Empfehlung –Strahlentherapie-

Risikoklasse	Empfehlung
Hoch TBI	5-HT ₃ RA* ± Steroid
Moderat z.B. oberes Abdomen	5-HT ₃ RA*
Gering z.B. untere Thoraxregion	5-HT ₃ RA*
Minimal z.B. Brust, Extremitäten	Bei Bedarf 5-HT ₃ RA oder Dopamin RA

* vor jeder Bestrahlung

Optimale Dosierung – Setrone

1 x täglich, oral= i.v.



Ondansetron (Zofran®)	8 mg	16-24 mg
Granisetron (Kevatril®)	1 mg	2 mg
Tropisetron (Navoban®)	5 mg	5 mg
Dolasetron (Anemet®)	100 mg	100-200mg
Palonosetron (Aloxi®)	0,25 mg	-

Steroide

- Wirkmechanismus ist nicht bekannt
- Wirksamkeit wird häufig unterschätzt
- Einsatz bei hoch, mittel und niedrig emetogener Chemotherapie
- Bei hoch emetogener Strahlentherapie (TBI)
- In der akuten und verzögerten Phase
- Hoch emetogen < 24h: 20 mg Dexa.
- Moderat emetogen < 24h: 8 mg Dexa.

NK₁ Antagonist, Aprepitant

- Verhindert, daß Substanz P an den NK₁-Rezeptor bindet
- Unklar, ob bereits gebundene Substanz P durch Aprepitant aus der Bindungsstelle gelöst wird
- Aprepitant ist ein moderater CYP3A4 Inhibitor: Reduktion der Dexamethason Dosis erforderlich!
- Klärung des Stellenwertes von Aprepitant bei moderat emetogener Chemotherapie

Gibt es nun noch Fragen?????

Brauchen wir einen 5-HT₃ RA in der verzögerten Phase?

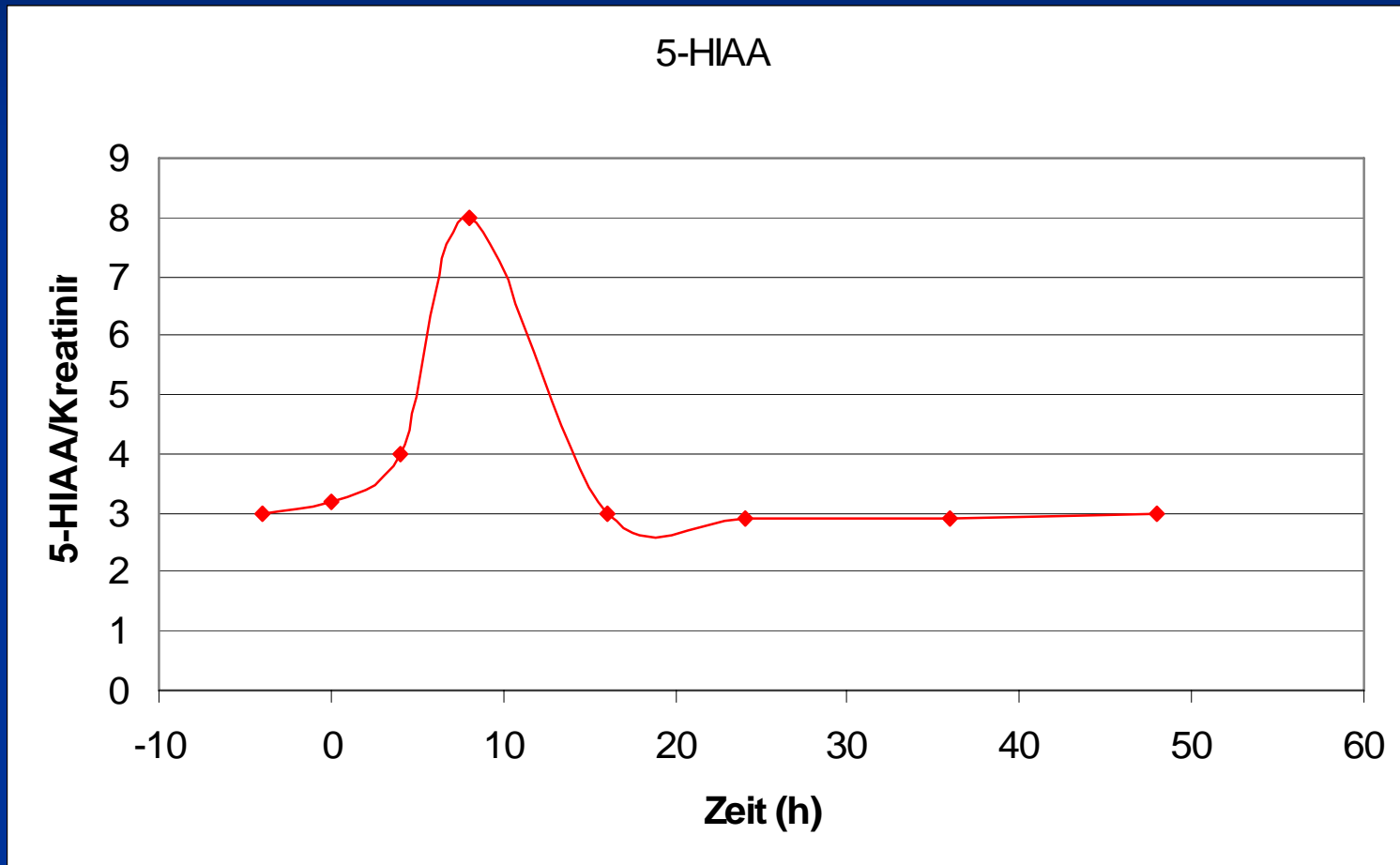
Moderat 30% - 90%	1.5-HT ₃ -RA + Dex+ Aprepitant (125) 2.5-HT ₃ -RA + Dex	⇒	1.Aprepitant (80) (Tag 2-3) 2.Dex oder 5-HT₃- RA
----------------------	---	---	--

Metaanalyse: 5-HT₃ Antagonisten in der verzögerten Phase

- 5 Studien (1.716 Patienten)

„Neither clinical evidence nor considerations of cost effectiveness justify using 5-HT₃ antagonists beyond 24 hours after chemotherapy for prevention of delayed emesis.“

NEIN!!



Wilder-Smith; OH; Cancer 1993

„Wo ist das Metoclopramid abgeblieben?“

Moderat 30% - 90%	1.5-HT ₃ -RA + Dex+ Aprepitant (125) 2.5-HT ₃ -RA + Dex+	⇒	1. Aprepitant (80) (Tag 2-3) 2. Dex oder 5-HT ₃ - RA oder
----------------------	--	---	--

ASCO 1999, MASCC 1998

Delayed Phase > 24h

Emetogenic Potential	Regimen
high	Dexamethasone + 5-HT ₃ -Antagonist or Dexamethasone + Metoclopramide
moderate	Dexamethasone + 5-HT ₃ -Antagonist or Dexamethasone + Metoclopramide or Dexamethasone alone

Perugia Consensus Conference 97 -delayed emesis-

M.G. Kris (Extended Abstract book):

“The combination of prophylactic dexamethasone plus either metoclopramide or of a 5-HT₃-RA, beginning the morning after cisplatin or cyclophosphamide and continuing for 3 days is the treatment of choice.”

Metoclopramid in der delayed phase

- ➔ Idealerweise Klärung dieser Frage mittels Metaanalyse: MCP vs. Setron

„Ist Aprepitant bei der delayed emesis bei moderat emetogener CTX wirkungsvoll genug?“

Moderat 30% - 90%	1. 5-HT ₃ -RA + Dex+ Aprepitant (125) 2. 5-HT ₃ -RA + Dex+	⇒	1. Aprepitant (80) (Tag 2-3) 2. Dex oder 5-HT ₃ - RA
----------------------	---	---	--

Moderat emetogene Chemotherapie

n pts.	Antiemetics day 1			CR in % Day 1 Acute phase	p- value (day 1)	Antiemetics day 2-3 (4)			CR in % Day 2-5 Delayed phase	p-value (day 2-5)	p-value overall phase (day 1-5)
	NK-1-RA	Setron	Steroid			NK-1-RA	Setron	Steroid			
866	- APR	OND OND	DEX DEX	69 76	0,034	- APR	OND -	-	49 55	0,064	0,015

Hoch emetogene Chemotherapie

523	- APR	OND OND	DEX DEX	68 83	0.001	- APR	- -	DEX DEX	47 68	0.001	0.001
521	- APR	OND OND	DEX DEX	78 89	0.001	- APR	- -	DEX DEX	56 75	0.001	0.001

⇒ Studie sinnvoll: Aprepitant + Dexamethason in der delayed phase

Olanzapin (Zyprexa®)

Atypisches Neuroleptikum

- **ASCO 2004:** 30 Pat. (10 HEC, 20 MEC)
10 mg Olanzapin + Granisetron + Dexamethason
acute CR: 100%
delayed CR: 80% HEC; 85% MEC
- **ASCO 2006:** 40 Pat. (8 HEC, 32 MEC)
10 mg Olanzapin + Palonosetron + Dexamethason
acute CR: 100% HEC, 97% MEC
delayed CR: 50% HEC, 75% MEC

Zusammenfassung/Ausblick

- Prophylaxe bei der hoch emetogenen Chemotherapie klar definiert.
- Weitere Studien bei der moderat emetogenen Chemotherapie notwendig
 - Rolle von Dexamethason und Aprepitant
 - Rolle von Aprepitant bei anderen Protokollen, außer AC
 - Rolle von Metoclopramid in der verzögerten Phase
- Weitere Evaluation der antiemetischen Potenz von Olanzapin