

Aktuelle Aspekte und Update der Leitlinien Antiemese

K. Jordan

Antiemetische Leitlinien -International-



www.mascc.org

2009



www.asco.org

2006



www.nccn.org

2009

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Leitlinienbuch der Deutschen Krebsgesellschaft - national-

NEU in 2008

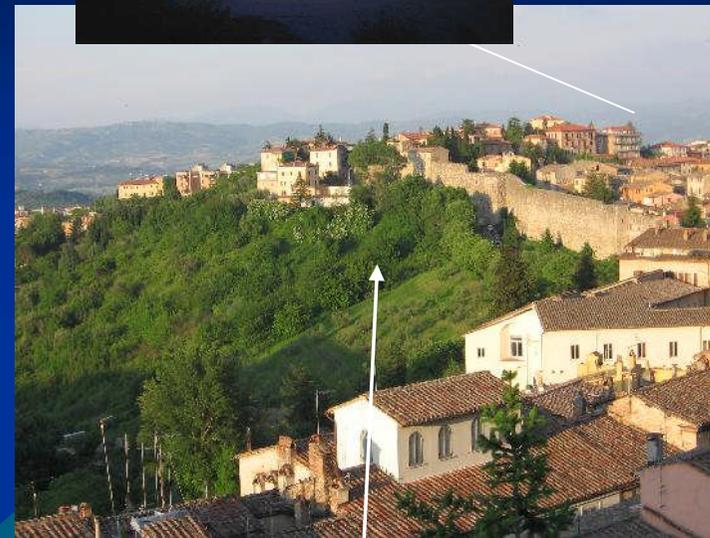
Antiemetische Prophylaxe (S. 348-353)





-Antiemetische Prophylaxe und
Therapie-
„MASCC/ESMO Consensus
Conference on Antiemetic
Therapy“

Juni 2009



Perugia, 22-24. Juni 2009

Zentrale Fragen

- Emetogene Klassifikation neuer Substanzen
- hoch emetogene Chemotherapie
Offene Fragen: Nein
- Moderat emetogene Chemotherapie
offene Fragen: Ja, viele
- Gibt es einen bevorzugten 5-HT₃-RA
- Strahlentherapieinduziertes Erbrechen

Formen des Erbrechens

- **Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen**
 - innerhalb der ersten 24h nach Chemo/Radiatio auftretend
 - Hauptsächlich durch Serotonin-Freisetzung vermittelt
- **Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen**
 - Nach 24 h bis 5 Tage nach Chemo/Radiatio auftretend
 - durch: Substanz-P, gestörte GI-Motilität, NNR-Dysbalance
- **Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen**
 - Auftreten erst nach Gabe einer Chemotherapie möglich
 - Folge klassischer Konditionierung nach vorausgegangener Übelkeit und Erbrechen

Zeitverlauf von Emesis und Nausea

Tag 1 (bis 24 Stunden)

Tage 2 - 5 (kann bis 7 Tage andauern)

Akute Emesis

Verzögerte Emesis

**Serotonin
(5HT₃)**

**Substanz P
(NK₁)**

Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen

Emetogenes Potential - i.v. Zytostatika-

Chemo-therapie	Risiko, ohne Antiemese zu erbrechen	Beispielsubstanzen
Hoch	> 90 %	Cisplatin, Streptozotocin, Carmustin, Dacarbazin
Moderat	30-90%	Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Ifosfamid, Oxaliplatin, Irinotecan, Azacitidin, Bendamustin
Gering	10-30%	Etoposid, Gemcitabin, 5- FU, Docetaxel, Paclitaxel, Cetuximab, Bevacizumab, Alemtuzumab, Catumaxumab, Panitumumab
Minimal	< 10%	Vinca-Alkaloide, Bleomycin

Emetogenes Potential -orale Zytostatika-

High (>90%)	Hexamethylmelamin, Procarbazin
Moderate (30–90%)	Cyclophosphamid, Temozolomid, Vinorelbin, Imatinib
Low (10–30%)	Capecitabin, Fludarabin, Etoposid, Everolimus, Lapatinib, Lenalidomid, Sunitinib, Thalidomid
Minimal (<10%)	Chlorambucil, Hydroxyurea, L-Phenylalanine mustard, 6-Thioguanine, Methotrexat, Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib

Die antiemetische Therapie muss bei oralen Zytostatika individualisiert werden

- Emesis-Risiko bei der Strahlentherapie -

RISIKOSTUFE	BEHANDLUNGSORT
HOCH	TBI (Ganzkörperbestrahlung)
MODERAT	Oberes Abdomen
GERING	Untere Thoraxregion, Becken, ZNS, HNO
MINIMAL	Extremitäten, Brust

Patientenbezogene Risikofaktoren

- ▶ regelmäßiger geringer Alkoholgenuss
- ▶ Alter < 35 Jahre
- ▶ Weibliches Geschlecht
- ▶ niedriger Karnofsky-Index
- ▶ vorbestehende Reisekrankheit oder Übelkeit
- ▶ vorangegangene Chemotherapie

Antiemetische Medikamente



Wirkort	Klasse	Beispiel	Antiemetische Wirksamkeit	
			Akute Emesis	Verzög. Emesis
5-HT ₃ -Rezeptor	5-HT ₃ -Antagonisten	Ondansetron Palonosetron	++	+
multipel	Steroide	Dexa- methason	+(+)	+(+)
Neurokinin-1-Rezeptor	Neurokinin-1-Antagonisten	Aprepitant	+	++
Dopamin-D ₂ -Rezeptor	Benzamide	Metoclopramid	(+)	(+)
GABA-Chlorid-Kanal	Benzodiazepine	Lorazepam, Diazepam	(+)	(+)
Dopamin-D ₂ -Rezeptor	Neuroleptika	Haloperidol Olanzapin	(+)	(+)
5-HT ₃ , CB1	Cannabinoide	Dronabinol	(+)	(+)
Muscarin-Cholin-Rez.	Antihistamine	Diphenhydramin	-	-

Grundsätze der antiemetischen Therapie: 5-HT₃-Antagonisten

- geringste wirksame Dosis ist ausreichend – Rezeptorsättigung, höhere Dosierung erbringt keine zusätzliche Wirkung !
- tägliche Einmalgabe ist ausreichend
- orale Gabe ist der intravenösen Gabe ebenbürtig bei guter oraler Bioverfügbarkeit (50-80%) der 5-HT₃-Antagonisten

Optimale Dosierung – Setrone

1 x täglich



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	0,5 mg (USA)

Steroide

- Wirkmechanismus ist nicht bekannt
- Wirksamkeit wird häufig unterschätzt
- Einsatz bei hoch, mittel und niedrig emetogener Chemotherapie
- Bei hoch und moderat emetogener Strahlentherapie

Dosierung Dexamethason

		Akute Phase	Verzögerte Phase
hoch	mit Apr	12 mg	8 mg
	ohne Apr	20 mg	8 mg 2x tgl.
moderat		8 mg	8 mg
niedrig		8 mg	8 mg

NK₁-Rezeptorantagonist, Aprepitant (Emend[®])

- Substanz P löst Erbrechen aus
- Aprepitant verhindert, daß Substanz P an den NK₁-Rezeptor bindet
- Tag 1: 125 mg Aprepitant oral, Tage 2-3: 80 mg oral
- Ab März 2008 auch als i.v.-Form für Tag 1:
115 mg Fosaprepitant
- Unklar, ob bereits gebundene Substanz P durch Aprepitant aus der Bindungsstelle gelöst wird, deswegen unbedingt Gabe ab Tag 1
- Aprepitant ist ein moderater CYP3A4 Inhibitor:
Reduktion der Dexamethason Dosis ist erforderlich

Aktualisierte Leitlinien MASCC/ESMO 2009

Hoch emetogene Chemotherapie

Hoch emetogene Chemotherapie

- **Akute Phase:**

5-HT₃-RA +

Steroid (Dexamethason 12 mg) +

NK-1-RA (Aprepitant 125 mg)

- **Verzögerte Phase:**

Steroid (Dexamethason 8 mg 2x tgl.) +

NK-1-RA (Aprepitant 80 mg)

⇒ Keine Änderung zum vorherigen Consensus

**Moderat emetogene
Chemotherapie
-Anthrazyklin/
Cyclophosphamid basiert-**

Moderat emetogene Chemotherapie – Anthrazyklin/ Cyclophosphamid basiert-

- **Akute Phase:**

5-HT₃-RA +

Steroid (Dexamethason 8 mg) +

NK-1-RA (Aprepitant 125 mg)

- **Verzögerte Phase:**

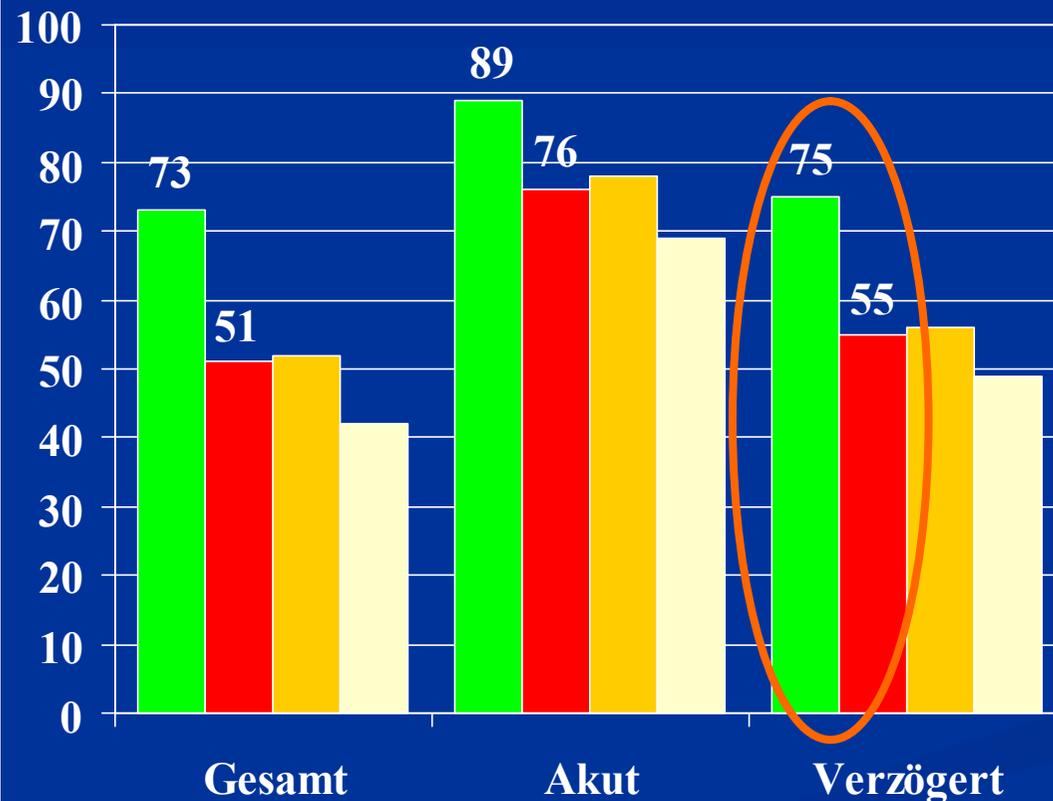
NK-1-RA (Aprepitant 80 mg)

⇒ Keine Änderung zum vorherigen Consensus
aber.....

hinter



Dexamethason in der verzögerten Phase scheint sinnvoll



Komplettes Ansprechen in %: kein Erbrechen, keine Rescue Medikation

- Aprepitant, HEC
- Aprepitant, MEC
- Kontrolle HEC
- Kontrolle MEC

Moderat emetogene Chemotherapie

- „andere“ -

Moderat emetogene Chemotherapie (MEC)– „andere“ -

■ Akute Phase:

5-HT₃-RA, Palonosetron ist zu bevorzugen + Steroid (Dexamethason 8 mg 1x tgl.)

■ Verzögerte Phase:

Steroid (Dexamethason 8 mg 1x tgl.), alternativ nicht 1. Wahl 5-HT₃-RA

⇒ Änderung zum vorherigen Consensus
- Palonosetron ist zu bevorzugen

⇒ Aprepitant bei MEC „andere“ noch nicht empfohlen (bisher nur 1 positive Studie)

**Warum ist
Palonosetron zu
bevorzugen?**

Phase III Palonosetron Studien

CTX	Study	#	Dose on Day 1 (mg)				Acute complete response (%) / <i>delayed complete response (%)</i>		p value ^c
			Palonosetron	Ond	Dola	Gran	Palonosetron	Comparator	
HEC	Aapro et al. 2006	667	0.25 and 0.75	32	-	-	59.2 and 65.5/ <i>45.3 and 48.0</i>	57.0/ <i>38.9</i>	NS/ <i>NS</i>
MEC	Gralla et al. 2003	563	0.25 and 0.75	32	-	-	81.0 and 73.5/ <i>74.1 and 64.6</i>	68.8/ <i>55.1</i>	0.0085/ <i><0.001</i>
	Eisenberg et al. 2003	569	0.25 and 0.75	-	100	-	63.0 and 57.1/ <i>54.0 and 56.6</i>	52.9/ <i>38.7</i>	0.049/ <i>0.004</i>
HEC/ MEC ^a	Saito et al. 2009	1114	0.75 ^b	-	-	40 µg/kg ^b	75.3/ <i>56.8</i>	73.3/ <i>44.5</i>	NS/ <i><0.0001</i>

^aIncluding cisplatin and anthracycline-, epirubicine- and cyclophosphamide-based chemotherapy

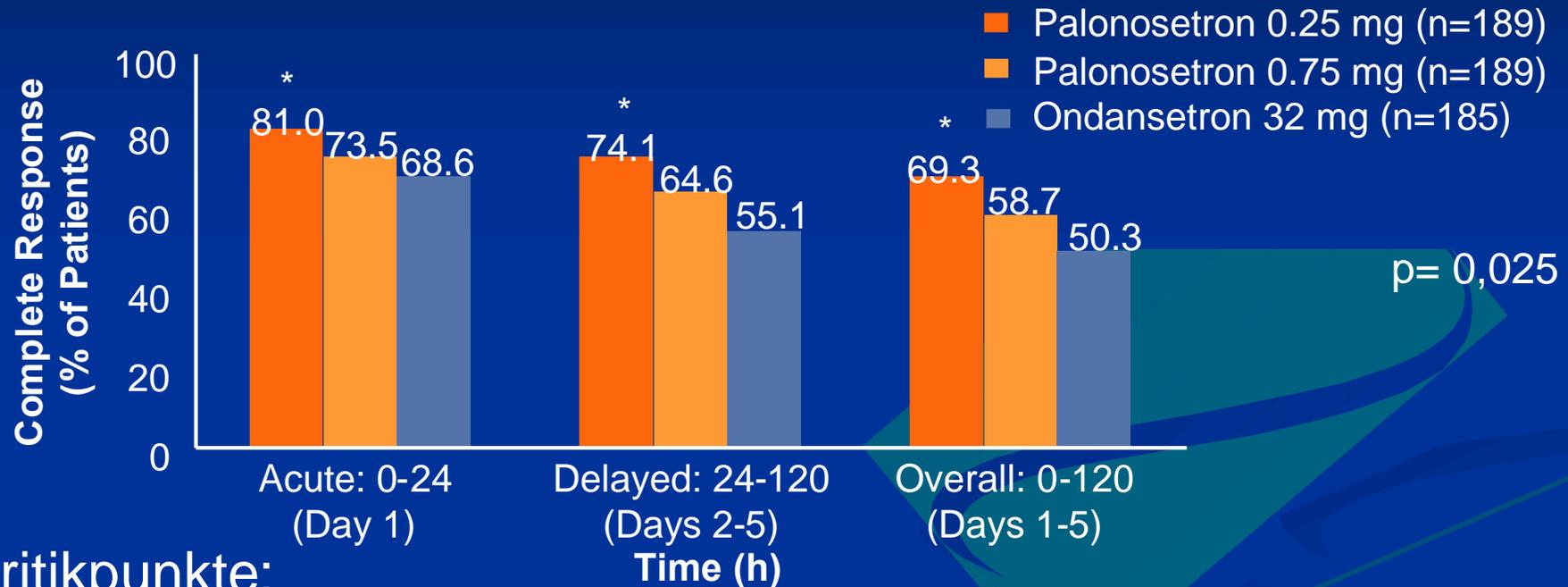
^bCombined with 16 mg dexamethasone i.v. Day 1 and 8 mg i.v. (cisplatin-based) / 4 mg p.o. (AC-/EC-based) on Days 2 and 3

^cPalonosetron 0.25 (except Saito study) versus comparator

NS=not significant

MASCC Leitlinien

Komplettes Ansprechen, MEC



Kritikpunkte:

- Non-Inferiority Design
 - Ondansetron nur an Tag 1
 - Nur ein geringer Anteil der Patienten erhielt parallel Dex.
- (Eisenberg Studie in MEC erbrachte vgl.bare Ergebnisse)

**Warum ist Aprepitant
nicht Bestandteil der
Empfehlung?**

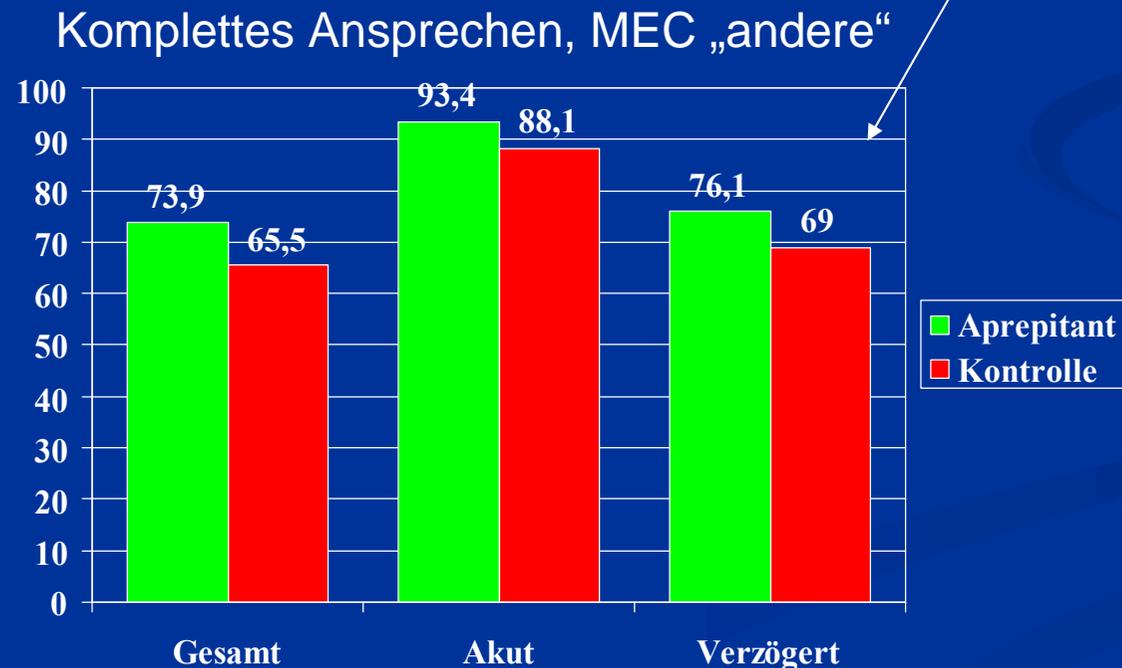
Aprepitant –MEC, „andere“-

ORIGINAL ARTICLE

Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study

Bernardo L. Rapoport • Karin Jordan • Judith A. Boice • Arlene Taylor • Carole Brown • James S. Hardwick • Alexandra Carides • Timothy Webb • Hans-Joachim Schmoll

50 % der Patienten erhielten AC
50 % der Patienten erhielten andere MEC (Oxaliplatin, Carboplatin, Irinotecan...)



Kritikpunkte:

- „nur“ 215 Patienten erhielten Aprepitant im MEC „andere“ Arm
- getrennte Post hoc Analyse des AC und MEC „andere“ Arm
⇒ mit anderen Worten: Datenmenge noch nicht ausreichend

Strahlentherapie- induziertes Erbrechen



Proposed Consensus Guideline Recommendations: MASCC/ESMO 2009

Risk level	Risk factors	Antiemetic guidelines	MASCC evidence (level of scientific confidence/level of consensus)	ASCO evidence (type of evidence/grade of recommendation)
<i>High</i>	TBI	1. Prophylaxis with 5-HT3 ant 2. + DEX	1- High/High 2- Moderate/High	1- II /B 2- III/ C
<i>Moderate</i>	Upper abdomen	-Prophylaxis with 5-HT3 ant + optional DEX	-High/High	-II /A
<i>Low</i>	Cranium (all), Craniospinal, H & N Lower thorax region, Pelvis	- Prophylaxis or rescue with 5-HT3 ant	1- Moderate/High 2- Low/High	1- III/B 2- IV/D
<i>Minimal</i>	Extremities, Breast	- Rescue with dopamine receptor ant or 5-HT3 ant	- Low/High	IV/D

High and moderate emtog. chemotherapy + RT (concomit.) – CINV guidelines

Zusammenfassung der neuen Leitlinien

Antiemetische Leitlinien -MASCC/ESMO 2009-

Emetogenität	Akute Emesis (< 24h)	⇒ Verzögerte Emesis (> 24h)
Hoch > 90%	5-HT ₃ -RA + Dex. 12 mg + 125 mg Aprepitant	⇒ Dex. 8 mg 1xtgl (Tag 2-4) + ⇒ Aprepitant 80 mg (Tag 2-3)
Moderat 30% - 90%	1. „AC-basiert“ wie hoch emetogen 2. 5-HT ₃ -RA (Palonosetron) + Dex. 8 mg	1. Aprepitant 80 mg (Tag 2-3) (+ Dex. 8 mg 1xtgl Tag 2-3) ⇒ 2. Dex. 8 mg 1x tgl. oder alternativ 5-HT ₃ -RA

Antiemetische Leitlinien -MASCC/ESMO 2009-

Emetogenität	Akute Emesis (< 24h)	⇒	Verzögerte Emesis (> 24h)
Gering 10% - 30%G	Monotherapie: Dexamethason	⇒	Keine Behandlung
Minimal < 10%	Keine Behandlung	⇒	Keine Behandlung