

krebs:hilfe!



Österreichische Vereinigung für klinische Onkologie

ÖSTERREICHISCHE KREBSHILFE

expertise

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV)

Aktuelle Empfehlungen für Prävention und Therapie mit Fokus auf Setrone

Einleitung

In den vergangenen Jahren konnten in der onkologischen Therapie maßgebliche Fortschritte erzielt und bei vielen Tumorentitäten wie etwa bei Brustkrebs oder Non-Hodgkin-Lymphomen die Ansprechraten und Überlebenszeiten deutlich verbessert werden. Wichtige Errungenschaften wurden auch auf dem Gebiet der Supportivbehandlung erreicht, sodass es heute weitgehend möglich ist, die belastenden Begleitwirkungen einer Chemotherapie zu verringern bzw. ganz zu vermeiden. Allerdings werden diese Möglichkeiten noch nicht zur Gänze ausgeschöpft, sodass beim derzeitigen Therapiemanagement in der antiemetischen Therapie nach wie vor Handlungsbedarf besteht. Die vorliegende Expertise soll den State of the Art im Bereich des Emesis-Managements darstellen und ihre Bedeutung für die Situation in Österreich herausarbeiten. Untersuchungen zeigen, dass speziell bei verzögerter Emesis und im Bereich Nausea noch Verbesserungen möglich sind. Insgesamt soll der Stellenwert der Supportivbehandlung neben der kurativen und palliativen Krebsbehandlung hervorgehoben werden.

Therapie Richtlinien bei CINV

Aktuelle internationale Therapie Richtlinien, wie sie unter anderem von der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) herausgegeben werden, unterscheiden hinsichtlich des emetogenen Risikos einer Chemotherapie folgende Gruppen:

- **Hoch emetogenes Risiko** (Häufigkeit des Erbrechens >90%) (z.B. Cisplatin $\geq 50\text{mg/m}^2$, Carmustin $>250\text{mg/m}^2$, Cyclophosphamid $\geq 1,5\text{ g/m}^2$, Dacarbazin $>500\text{mg}$, Lomustin 60mg/m^2 , Mechlorethamin, Procarbazin)
- **Moderat emetogenes Risiko** (Häufigkeit des Erbrechens 30–90%) (z.B. Cisplatin $<50\text{mg/m}^2$, Carmustin $\leq 250\text{mg/m}^2$, Cyclophosphamid $0,75\text{--}1,5\text{g/m}^2$, Busulfan $>4\text{mg/d}$, Lomustin, Carboplatin, Cytarabin $>1\text{g/m}^2$, Dactinomycin, Doxorubicin $>20\text{mg/m}^2$, Epirubicin $<90\text{mg/m}^2$, Hycamtin, Ifosfamid, Irinotecan, Mitoxantron, Melphalan $>50\text{mg/m}^2$, Methotrexat, Oxaliplatin $>75\text{mg/m}^2$)



Univ.-Doz. Dr.
Peter Krippel
Medizinische Univ.-
Klinik, Graz



OA Dr. Alois Lang
Landeskrankenhaus
Feldkirch



Univ.-Prof. Dr.
Christian Marth
Univ.-Klinik für
Frauenheilkunde,
Innsbruck



Univ.-Prof. Dr.
Reinhard Stauder
Univ.-Klinik für
Innere Medizin,
Innsbruck



Univ.-Prof. Dr.
Günther Steger
Univ.-Klinik für
Innere Medizin,
Wien

- **Niedrig emetogenes Risiko** (Häufigkeit des Erbrechens 10–30%) (z.B. Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Capecitabin, Cytarabin <100–200mg/m², Doxorubicin <20mg/m², Etoposid, Fluorouracil <1g/m², Mitomycin C, Methotrexat 50–250mg/m², Pemetrexed, Tegafur Uracil, Teniposid, Thiotepa, Temozolomid [oral], Topotecan)
- **Minimales Risiko** (Häufigkeit des Erbrechens <10%), (z.B. Alemtuzumab, Asparaginase, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Bevacizumab, Cetuximab, Chlorambucil [oral], Cladribin, Chlorodeoxyadenosin, Fludarabin, Gemtuzumab, Gefitinib [oral], Hydroxyurea, Interferon α , Methotrexat \leq 50mg/m², Melphalan [oral], Mercaptopurin, Pentostatin, Rituximab, Thioguanin [oral], Trastuzumab, Vinblastin, Vinorelbin, Vincristin)

Etwa 80% aller onkologischen Therapien werden mit Substanzen aus der Gruppe „moderat emetogenes Risiko“ verabreicht, bei denen eine effektive Prävention von Emesis und Nausea durchgeführt werden sollte. Es gilt jedoch zu bedenken, dass Kombinations-Chemotherapien meist emetogener sind als die jeweiligen Einzelsubstanzen. Zum Beispiel bedeutet eine Anthracyclin-Cyclophosphamid-(AC)-Kombinationstherapie, wie sie vor allem beim Mammakarzinom eingesetzt wird, häufig eine zusätzliche Erhöhung des emetogenen Risikos. Diesem erhöhten Risiko wurde auch in einem Update der 2004 MASCC Antiemesis Guidelines Rechnung getragen (siehe Tabelle 1). Basierend auf dieser Einteilung und der Prämisse: „Prävention ist die beste Therapie“, wurden von internationalen Gremien Richtlinien für eine optimale präventive emetogene Begleittherapie erarbeitet, die im Folgenden für die Situation in der österreichischen Onkologie erörtert und adaptiert werden.

Emesis-Management

Neben den internationalen Empfehlungen zur antiemetischen Therapie ist die Beurteilung individueller tumor- und patientenspezifischer Risikofaktoren (z.B. Malignität, Stadium, Geschlecht, Alter) ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche antiemetische Prophylaxe. Besonders zu berücksichtigen ist das erhöhte CINV-Risiko bei jüngeren Frauen. Neben der Prävention der akuten Emesis sollte auch die Vorbeugung von verzögertem Erbrechen und Übelkeit vermehrt Beachtung finden, welches an den Tagen 2–5 nach der Chemo-

therapie ebenfalls bereits bei moderat emetogenen Therapien auftreten kann. Eine unzureichende Prophylaxe am Tag 1 ist als Risikofaktor für Komplikationen an den Folgetagen zu sehen. In den Folgezyklen kann es zum gefürchteten antizipatorischen Erbrechen kommen. Die häufig geübte Praxis, die Chemotherapie zu applizieren und erst bei CINV die Antiemese zu verstärken, ist massiv in Frage zu stellen und zugunsten der Empfehlungen zu einer standardisierten antiemetischen Prophylaxe entsprechend den unten angeführten Richtlinien zu ändern. Weiters ist es wichtig, auf die notwendige Differenzialdiagnose eines Erbrechens unter einer Chemotherapie hinzuweisen: Chemotherapie-assoziiertes Erbrechen muss nicht notwendigerweise ein Chemotherapie-induziertes sein und kann etwa auch auf mechanische und/oder metabolische Ursachen zurückzuführen sein.

5-HT₃-Rezeptor-Antagonismus – Optimierung des klinischen Wirkprofils

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten der ersten Generation sind Ondansetron, Tropisetron, Granisetron und Dolasetron (Letzteres ist in Österreich nicht erhältlich); Palonosetron ist ein Setron der zweiten Generation und wurde im März 2005 von der EMEA zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften durch eine um fünf- bis zehnfach verlängerte Halbwertszeit (40 Stunden im Vergleich zu 3–5 Stunden bei Ondansetron) sowie durch eine höhere Bindungsaffinität am 5-HT₃-Rezeptor (30- bis 100-fach), wodurch die bessere Wirkung von Palonosetron gerade bei verzögerter Emesis erklärt werden kann. Durch die pharmakologische Differenzierung ist eine 1x i.v. Verabreichung über 30 Sekunden 30 Minuten vor der Chemotherapie möglich. Eine orale Follow-up-Therapie ist nicht mehr erforderlich.

Besonders bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte den Abbaumechanismen von Setronen Beachtung geschenkt werden. Palonosetron wird gleichermaßen über Leber und Niere abgebaut. Daher sind Dosisanpassungen nicht notwendig. Palonosetron wird zum Großteil über CYP450 2D6 und im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten nur zu einem geringeren Anteil über CYP3A4 metabolisiert. In klinisch relevanten Konzentrationen kommt es weder zu einer Induktion noch zu einer Hemmung von CYP450-Isoenzymen, weshalb das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen äußerst gering ist. Palonosetron beeinträchtigt die Wirksamkeit der Chemotherapie nicht.

Richtlinien der MASCC zur antiemetischen Behandlung

Tabelle 1

| Emetische Risikogruppe | Risiko (% der Pat.) | Akute Prävention | Verzögerte Prävention |
|------------------------|---------------------|---|--|
| Hoch | >90% | 5-HT ₃ +Dex+Aprepitant (Einmaldosis) | Dex+Aprepitant |
| Moderat | 30–90% | 5-HT ₃ +Dex (Einmaldosis) | Oral Dex (bevorzugt) 5-HT ₃ (alternativ) |
| AC* | | 5-HT ₃ +Dex+Aprepitant (Einmaldosis) | Dex oder Aprepitant |
| Niedrig | 10–30% | Eine Substanz (z.B. Dex) | Keine präventiven Maßnahmen |
| Minimal | <10% | Keine präventiven Maßnahmen | Keine präventiven Maßnahmen |

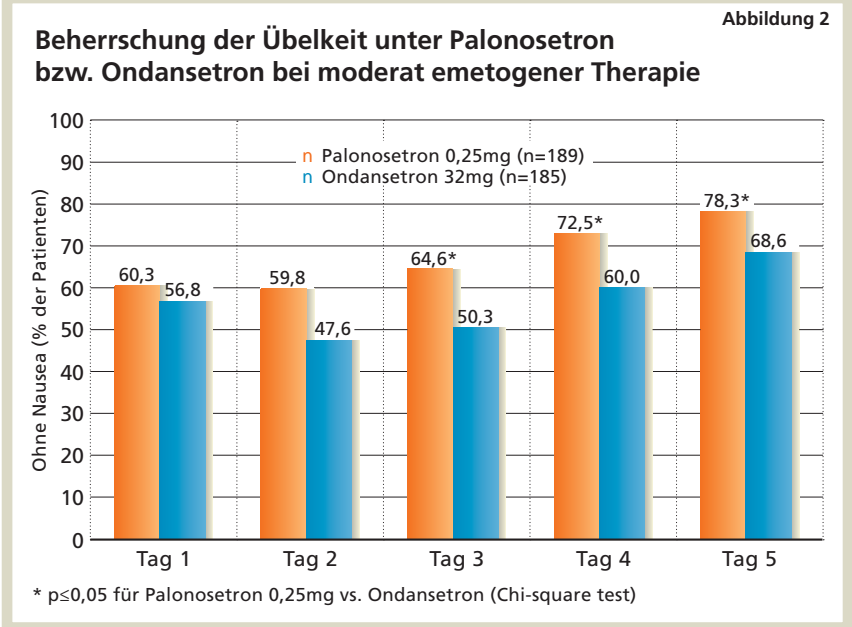
Quelle: Multinational Association for Supportive Care in Cancer, Supp Care Cancer, 13(2), Feb 2005 and latest update Sept 05; AC*: Anthracyclin, Cyclophosphamid

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Palonosetron wurde in drei großen randomisierten Phase-III-Zulassungsstudien untersucht, in denen Palonosetron mit Ondansetron bzw. Dolasetron in der Prophylaxe von CINV bei moderat und hoch emetogenen Therapien verglichen wurde. Primäre Endpunkte der Studien war eine „Complete Response“ (kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation). Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem die „Complete Response“ nach 24 bis 120 Stunden, „Overall Response“ an den Tagen 1–5 und die Kontrolle der Übelkeit analysiert.

Studien zur moderat emetogenen Therapie (MEC), die Zytostatika wie Doxorubicin und Cyclophosphamid enthielten (die bevorzugt bei Brustkrebs und Non-Hodgkin-Lymphom zum Einsatz kommen), evaluierten die Wirksamkeit von Palonosetron versus Dolasetron und Ondansetron. Dabei konnte in der Vergleichsstudie mit Ondansetron zu jedem Untersuchungszeitpunkt, beginnend mit der akuten Emesis Phase (Tag 1) und der Phase des verzögerten Erbrechens (an den Tagen 2–5) also auch in der Gesamtauswertung (Tage 1–5) signifikant mehr Komplettresponder unter Palonosetron verzeichnet werden (siehe Abbildung 1). Eine signifikante Reduktion des Prozentsatzes jener Patienten, die in der verzögerten Phase an Übelkeit litten, stellt eine weitere Verbesserung des therapeutischen Erfolges dar (siehe Abbildung 2). Auch im Vergleich zu Dolasetron waren die Unterschiede in der verzögerten Phase und in der Gesamtauswertung (Tage 1–5) signifikant zugunsten von Palonosetron.

Die Wirksamkeit von Palonosetron zur Prophylaxe von Übelkeit/Erbrechen unter hoch emetogener Chemotherapie wurde in einer multizentrischen Studie (Europa, USA) untersucht. Die Therapie bestand aus hoch dosiertem Cisplatin (>60mg/m²), das in dieser Form bei über 90% der Patienten Emesis induziert. 667 Patienten verschiedener Tumorentitäten (Ovarial-, Bronchuskarzinom etc.) erhielten einmalig 0,25mg Palonosetron oder 32mg Ondansetron. 40% der Patienten waren Chemotherapie-non-naive. Aufgrund des hohen emetogenen Potenzials der Therapie erhielten 67% der Patienten zusätzlich Dexamethason. In dieser Subgruppe war die antiemetische Prophylaxe mit Palonosetron besonders deutlich. In der akuten Phase (Tag 1) konnte die Effektivität von Palonosetron versus Ondansetron bestätigt werden; an den Tagen 2–5 und in der Gesamtauswertung (Tag 1–5) war der Unterschied jedoch signifikant zugunsten von Palonosetron.



Kontinuität des Behandlungserfolges

Ausschlaggebend für den erfolgreichen Einsatz eines Antiemetikums ist auch eine gleichbleibende Wirkung über mehrere Zyklen einer Chemotherapie, was für die 5-HT₃-RA der ersten Generation kontroversiell diskutiert wird. Wie die Ergebnisse einer multinationalen, multizentrischen Untersuchung (875 Patienten, davon 30% HEC) zeigen, bleibt die antiemetische Wirksamkeit von Palonosetron bei wiederholter Verabreichung über mindestens vier Zyklen erhalten, ohne eine Zunahme der Inzidenz unerwünschter Begleiterscheinungen.

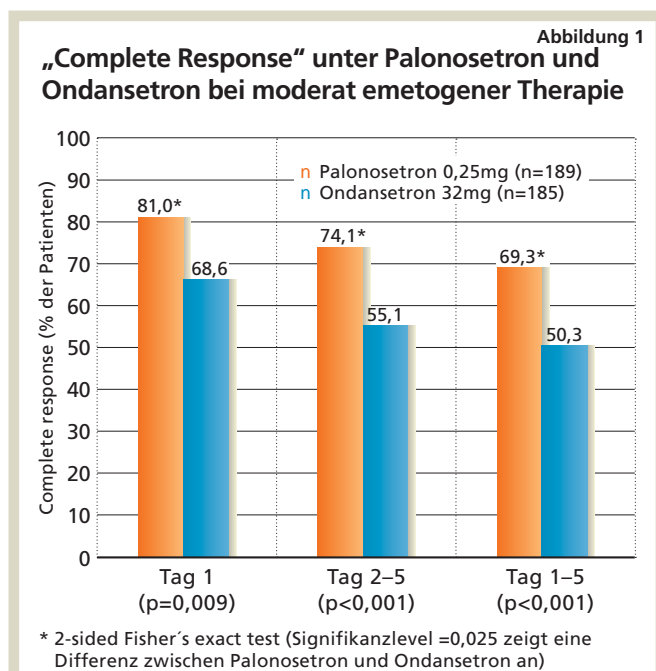
Therapeutische Optionen in der Kombinationstherapie

Die Wirksamkeit eines 5-HT₃-RA wird durch die Kombination mit einem Kortikosteroid gesteigert. Die gleichzeitige Verabreichung von Palonosetron und Dexamethason (8mg) als Kurzinfusion erwies sich in einer Pilotstudie mit moderat emetogener Chemotherapie als wirksam, sicher und gut verträglich. Aus pharmakokinetischen Untersuchungen ist abzuleiten, dass die Kurzinfusion eine sichere und verträgliche Alternative zur Bolusapplikation darstellt.

Guidelines-konforme Therapieoptimierung

Zum Einsatz von Palonosetron und Dexamethason bei moderat bzw. hoch emetogener Chemotherapie liegen derzeit noch keine Daten aus prospektiv randomisierten Phase-III-Studien vor. Eine entsprechende Studie, die eine solche Kombinationstherapie von Palonosetron und Dexamethason evaluiert, ist jedoch derzeit im Gang.

Auch die in den aktuellen Guidelines zur Prophylaxe der CINV empfohlene Dreierkombination eines 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason und eines Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde bereits in der moderat emetogenen



Chemotherapie bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Diese offene, multizentrische Phase-II-Studie zeigt, dass unter der Dreierkombination mehr als 90% der Patienten im Untersuchungszeitraum von fünf Tagen frei von Emesis bleiben. Die Aufnahme eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit langer Halbwertszeit führte also zur Optimierung der antiemetischen Prophylaxe, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Sicherheit und Verträglichkeit

Setrone sind eine Arzneimittelgruppe, die sich allgemein durch gute Verträglichkeit auszeichnet. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (10%) und Obstipation (2–6%). In allen klinischen Untersuchungen führte Palonosetron zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls. Um das Risiko für kardiale Nebenwirkungen jedoch zu minimieren, wird empfohlen, bei Patienten mit Synkopen in der Anamnese bzw. bei gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer QTc-Verlängerung prophylaktisch ein EKG durchzuführen. Da der Großteil der chemotherapeutischen Behandlungen heute älteren Patienten verabreicht wird, wird hervorgehoben, dass aufgrund der bis dato vorliegenden Studienergebnisse Palonosetron keine Unterschiede im Hinblick auf Verträglichkeit und Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Patienten aufweist.

Lebensqualität

Durch Chemotherapie ausgelöste Emesis führt zu Dehydration, Elektrolytimbalance bis hin zu einer möglichen Hospitalisierung des Betroffenen. Ausschlaggebend für das CINV-Risiko sind nicht nur therapiebedingte, sondern auch individuelle Risikofaktoren (weibliches Geschlecht, geringes Alter, Nichtraucher, geringer Alkoholkonsum). Um die Lebensqualität onkologischer Patienten zu optimieren, muss das Ziel jeder antiemetischen Therapie die völlige Beherrschung von Übelkeit und Erbrechen sein. Eine Überprüfung des Einflusses von CINV auf die Lebensqualität erfolgt unter Zuhilfenahme von Lebensqualitätsscores bzw. durch die Bestimmung des Einflusses auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Als optimal gilt eine möglichst geringe bzw. keine Beeinträchtigung der ADL (NIDL; No Impact on Daily Living) in der Selbsteinschätzung der Patienten. Man kann davon ausgehen, dass mehr als 60% der Patienten unter Chemotherapie durch Nausea und Übelkeit erheblich beeinträchtigt sind. Der Vergleich von Palonosetron mit Ondansetron und Dolasetron bei moderat emetogener Chemotherapie ergab eine signifikante Erhöhung des Anteils der Patienten ohne Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Behandlung mit Palonosetron. Die effektive Prävention bzw. die erfolgreiche Therapie von CINV führt zu deutlicher Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wodurch eine höhere Akzeptanz der onkologischen Behandlung abgeleitet werden kann.

Anwendung der internationalen Richtlinien

Gemäß der Einteilung der am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika nach ihrem emetogenen Risiko (siehe Seite 1) haben MASCC und NCCN Empfehlungen für die antiemetische Prophylaxe und Therapie erarbeitet. Die aktuellen Empfehlungen der MASCC, denen sich auch ASCO angeschlossen hat, sehen je nach Emetogenität der onkologischen Therapie den Einsatz einer antiemetogenen Prophylaxe vor (siehe Tabelle 2).

Es wird dringend empfohlen, diese internationalen Empfehlungen auch in Österreich anzuwenden, da davon ausgegangen wird, dass an einzelnen Abteilungen derzeit entweder eine unzureichende Prophylaxe bzw. auch eine zu lange dauernde oder bei niedrigem Risiko vermutlich nicht notwendige Medikation verabreicht wird. Unter Einhaltung der internationalen Empfehlungen und der Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren könnte auch eine bessere Ressourcen-Allokation vorgenommen werden. Bei der Diskussion um die Kosten der Begleitmedikation sollte zudem berücksichtigt werden, dass unkontrolliertes Erbrechen per se einen Kostenfaktor darstellt (Notfallmedikation, zusätzliche stationäre Aufnahmen).

In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass es derzeit noch keine Daten über die Effektivität einer Gastritisprophylaxe im Hinblick auf CINV gibt. Kortikosteroide per se sowie die erhöhte Stressbelastung der Patienten unter Chemotherapie sind allerdings auch unter dem Aspekt des erhöhten Gastritisrisikos zu betrachten. Entsprechende Studien sind noch zu initiieren, und eine Gastritisprophylaxe ist in Erwägung zu ziehen.

Bei antizipatorischem Erbrechen sollten psychologische Interventionen eingeleitet werden. Generell gilt jedoch, dass die beste Strategie gegen antizipatorisches Erbrechen in der optimalen Kontrolle von akutem und verzögertem Erbrechen besteht.

Schlussfolgerung

Der Stellenwert der Supportivtherapie muss weiter ausgebaut werden. Aus onkologischen Gesichtspunkten ist eine Beachtung der nunmehr für die Behandlungssituation in Österreich adaptierten internationalen Empfehlungen der MASCC und NCCN dringend zu empfehlen. Damit wird ein gezielter Einsatz innovativer und bewährter Substanzen ermöglicht. Gleichzeitig müssen individuelle Risikofaktoren des Patienten berücksichtigt werden, um auch bei erhöhtem Potenzial für Übelkeit und Erbrechen die beste Prophylaxe zu ermöglichen. Damit kann nicht nur die Lebensqualität onkologischer Patienten deutlich erhöht, sondern auch die Akzeptanz chemotherapeutischer Interventionen verbessert werden. Letztlich ist durch eine gezielte und effiziente antiemetische Behandlung mit Fokus auf Prophylaxe statt Therapie auch eine Verringerung der Gesamtbehandlungskosten zu erwarten.

n Impressum Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher DW 110 Für den Inhalt verantwortlich: Univ.-Doz. Dr. Peter Krippel, OA Dr. Alois Lang, Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Günther Steger Lektorat: Karl Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Johannes Spandl Litho: Bernhard Computertext Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 10.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma CSC