

03. Juli 2017

Antiemese heute: neue Leitlinien und neue Herausforderungen

Tumorpatienten leben heute deutlich länger und besser mit ihrer Erkrankung. Die onkologische Supportivtherapie spielt bei dieser Entwicklung eine wichtige Rolle, lindert sie doch nicht nur belastende Symptome, sondern ermöglicht vielfach erst die Durchführung effektiver Therapieregime. Dass Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) heute für viele Patienten ihren Schrecken verloren haben, ist der antiemetischen Prävention mit effektiven Antiemetika wie NK₁-Rezeptorantagonisten wie Fosaprepitant oder Aprepitant zu verdanken. Den neuen Erkenntnissen zur CINV-Prävention tragen die regelmäßig aktualisierten evidenzbasierten internationalen Antiemese-Leitlinien Rechnung. Ihre Einhaltung verhindere sowohl eine antiemetische Unter- als auch Überversorgung und ermögliche einen effektiven und kosteneffizienten Schutz vor CINV, berichtete Prof. Dr. Richard Gralla, New York, auf einem Satellitensymposium im Rahmen des 5. ASORS-Jahreskongresses in München.

Die supportive und palliative Versorgung von Tumorpatienten gewinnt immer mehr an Bedeutung. Sie umfasst ein weites Spektrum, das von der Kontrolle von belastenden Symptomen der Tumorerkrankung und unerwünschten Wirkungen der Therapie, über den bestmöglichen Erhalt der Lebensqualität bis zur palliativen Versorgung am Lebensende reicht. Entsprechend weit gefächert waren die Themen auf der 5. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS). Neben allgemeinen Problemen, mit denen sich Tumorpatienten im Laufe ihrer Erkrankung konfrontiert sehen können (z.B. Fragen zur Rehabilitation, soziale und psychische Auswirkungen, Sport, Ernährung) wurde eine Vielzahl von konkreten Symptomkomplexen diskutiert. „Welche Nebenwirkungen der Therapie zu erwarten sind und wie man sie verhindern kann, gehört nach der Frage zu den Therapieoptionen für ihre Krebserkrankung zu den Fragen, die unseren Patienten am wichtigsten sind“, berichtete Gralla und forderte, dass sich die Beurteilung des Nutzens, den ein Patient von einer Therapie hat, verbessern müsse (1). Dazu müsse neben dem Tumor und dem Krankheitsstadium die individuelle Belastung durch die Erkrankung („Burden of Illness“) eines Patienten berücksichtigt werden. Diese werde durch den Performance-Status (PS) nur unzureichend erfasst, da es sich hierbei nicht um ein „Patient Reported Outcome“ (PRO) handele, sondern der PS nur das Aktivitätslevel eines Patienten wiedergebe. Gralla empfahl die Verwendung des 3-Item Global Index („3-IGI“). Dieser Index beurteilt 3 entscheidende, auf alle Patienten zutreffende PRO-Parameter, nämlich das Aktivitätslevel, die Belastung durch Symptome und die Lebensqualität. Die Einstufung der „Burden of Illness“ mit dem 3-IGI PRO identifiziere die individuelle Prognose besser als der reine PS. Grundsätzlich erlaube die Erfassung von Lebensqualität und PROs eine bessere Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie, trüge zu genaueren klinischen Studien mit belastbaren Daten bei, helfe bei Therapieentscheidungen und optimiere den Einsatz von Ressourcen im

Gesundheitssystem.

Fortschritte in der Antiemese

Während manchen Nebenwirkungen einer Therapie – wie beispielsweise der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie – nur durch Anpassung der Dosierung, Unterbrechung oder Abbruch der jeweiligen Therapie begegnet werden kann, lassen sich andere unerwünschte Effekte wirkungsvoll bekämpfen. Dazu zählen durch Chemo- und Strahlentherapie ausgelöste Übelkeit und Erbrechen. Hier wurden in den letzten 20 Jahren große Fortschritte gemacht, sodass CINV durch moderne Antiemetika weitgehend verhindert werden kann. „Supportive Maßnahmen wie eine an das Chemotherapie-Regime und den Patienten angepasste Antiemese ermöglichen häufig also erst die Durchführung einer wirkungsvollen, ausreichend dosierten und ausreichend langen Chemotherapie. Damit kann die Supportivtherapie tatsächlich Einfluss auf das Überleben von Tumorpatienten haben, in jedem Fall hat sie Einfluss auf die Qualität der Überlebenszeit“, betonte Gralla. Er stellte nachfolgend den Fall einer 48-jährigen Patientin mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom vor, die mit Trastuzumab in Kombination mit einer Doxorubicin/Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie behandelt wurde.

Im Alltag oft nicht beachtet: evidenzbasierte Leitlinien

Als Antiemese erhielt sie entgegen der Leitlinienempfehlungen bei - Anthrazyklin/Cyclophosphamid(AC)-basierter Chemotherapie nur einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-RA) und Dexamethason. „Dass eine solche Antiemese bei AC- wie auch bei Cisplatin-basierten Regimen vor allem in der verzögerten Phase unzureichend ist, wurde in verschiedenen Studien hinreichend gezeigt“, kommentierte Gralla. Auch die vorgestellte Patientin musste wegen andauernder Übelkeit, gelegentlichem Erbrechen und stark reduzierter Nahrungsaufnahme mit resultierender Schwäche notfallmedizinisch behandelt werden. Hier stelle sich die Frage, ob dieser Fall eine Ausnahme sei oder ob die im klinischen Alltag heute durchgeführte CINV-Prophylaxe tatsächlich oft unzureichend ist. „Ein Audit in einem großen medizinischen Zentrum in New York ergab kürzlich, dass die unzureichende Prävention von CINV einer der 3 häufigsten Gründe für die Inanspruchnahme notfallmedizinischer Hilfe und für Krankenhauseinweisungen onkologischer Patienten ist“, berichtete Gralla und betonte weiter: „Das ist nicht nur für die Patienten schrecklich, sondern verursacht auch größtenteils unnötige zusätzliche Kosten.“ Im klinischen Alltag zeige sich immer wieder, dass die mangelnde Einhaltung der evidenzbasierten Leitlinien dazu führe, dass die Antiemese bei Chemotherapie hinter ihren Möglichkeiten zurückbleibe und Patienten unnötig unter CINV leiden. In der prospektiven Beobachtungsstudie INSPIRE mit 1.295 Patienten, die in 4 US-amerikanischen Netzwerken von Onkologie-Praxen mit einer eintägigen hoch emetogenen (HEC) oder moderat emetogenen Chemotherapie (MEC) behandelt wurden, erhielten 57% eine den Leitlinien entsprechende Antiemese. Über die 5 Tage nach der Chemotherapie litten signifikant weniger leitliniengerecht behandelte Patienten unter CINV als in der Patientengruppe, deren Antiemese nicht den Leitlinien entsprochen hatte (p<0,001) (1). Zum gleichen Ergebnis kam die europäische PEER(Pan European Emesis Registry)-Studie (2). Die Gründe für die Nichtbeachtung der Leitlinien seien vielfältig, sagte Gralla, und reichten von mangelnder Kenntnis der Leitlinien oder des emetischen Potentials der eingesetzten Substanzen über eine Höherstellung der eigenen Erfahrung

gegenüber der wissenschaftlichen Evidenz und ökonomische Gründe bis zur Überladung mit neuen Informationen in der Onkologie.

Besondere Konstellationen und neue Substanzen in der Antiemese

Forschungsbedarf in der Antiemese besteht heute noch beim Erhalt der antiemetischen Kontrolle über multiple Zyklen einer Chemotherapie hinweg und bei Mehrtages-Chemotherapien. Bei letzteren lieferte eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bereits Hinweise darauf, dass Patienten unter einer 5-tägigen Cisplatin-Therapie von einem NK₁-Rezeptorantagonisten (NK₁-RA) an den Tagen 3-7 profitierten (3). Bei Kindern unter MEC oder HEC – einer anderen Patientengruppe, bei der die Antiemese bislang häufig nicht zufriedenstellend war – konnte unter Aprepitant-haltiger Therapie die Komplettansprechrate (CR) auf die Antiemese gegenüber der alleinigen Prävention mit 5-HT₃-RA und Dexamethason (4) verdoppelt werden. Zu den Substanzen, deren genaues antiemetisches Potential in der Vergangenheit unklar war, gehört Carboplatin. „Mittlerweile wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien gezeigt, dass Patienten unter Carboplatin von einer Dreifachantiemese mit NK₁-RA, 5-HT₃-RA und Dexamethason profitieren. Die gegenüber einer Zweier-Antiemese erzielten Unterschiede waren allesamt statistisch signifikant und klinisch relevant“, berichtete Gralla. Aus diesem Grund wird die Dreifach-Antiemese an Tag 1 vor der Chemotherapie für Carboplatin mittlerweile von den 2016 aktualisierten Antiemese-Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfohlen, von den jährlich aktualisierten Guidelines des National Comprehensive Cancer Network der USA (NCCN) wird sie vorgeschlagen. Die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) befinden sich derzeit in Überarbeitung. Bei HEC und AC-basierten Regime stimmen die Empfehlungen der großen internationalen Fachgesellschaften überein. Empfohlen wird die Dreifach-Antiemese mit 5-HT₃-RA, NK₁-RA und Dexamethason an Tag 1 des 1. Therapiezyklus.

Gralla plädierte für die Schaffung einer weiteren Emesis-Risikoklasse, um Substanzen, die am oberen Ende der mit 30-90% Emesis-Risiko zu weit gefassten Gruppe der MEC rangieren, von den wirklich nur moderat emetogenen Substanzen mit einem Emesis-Risiko von 30-60% abzugrenzen. „In dieser neuen Klasse, die man als „moderat hoch emetogen“ bezeichnen könnte, wären Substanzen mit einem Emesis-Risiko von 60-90% anzusiedeln, also Chemotherapien wie AC und Substanzen wie v.a. Carbo-, aber auch Oxaliplatin.“

„Wir können die antiemetische Prophylaxe verbessern, indem wir je nach Therapiesituation weder zu viel noch zu wenig Antiemese betreiben“, erklärte Gralla. Die derzeit eingesetzten Antiemetika müssten präventiv eingesetzt werden, sie seien unkompliziert in der Anwendung und nebenwirkungsarm. Als näher zu untersuchende Substanz in der Antiemese nannte Gralla das atypische Neuroleptikum Olanzapin. Das bewährte Anxiolytikum zeige in verschiedenen Situationen antiemetische Wirksamkeit, allerdings bestünden noch Fragen hinsichtlich der optimalen Dosierung, um Nebenwirkungen, v.a. den sedativen Effekt der Substanz, zu vermeiden, so Gralla. Ebenso müsse der Einsatzbereich der auch als antiemetisches Rescue-Medikament genutzten Substanz noch geklärt werden. Als Ergänzung einer Dreifach-Antiemese mit (Fos-)Aprepitant, 5-HT₃-RA und Dexamethason verbesserte Olanzapin in einer Phase-III-Studie sowohl die CR als auch die Vermeidung der Übelkeit signifikant (jeweils p<0,01). Allerdings kam es an Tag 2 bei jedem 5. der mit Olanzapin behandelten Patienten zu einer

deutlichen (mit > 5 auf einer Skala von 0-10 bewerteten) Sedierung, berichtete Gralla (5).

Abschließend betonte Gralla erneut die Bedeutung einer an Therapie und Patienten angepassten Antiemese und Supportivtherapie. „Die Supportivtherapie ist integraler Teil der onkologischen Therapie und unseres Behandlungsauftrages.“

Mascha Pömmerl

Quelle: Satellitensymposium „Research and Progress in Antiemetics“, im Rahmen des 5. ASORS-Jahreskongresses vom 31.03.-10.04.2017, München; Veranstalter: MSD SHARP & DOHME GmbH

Literatur:

- (1) Gilmore JW et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74.*
- (2) Aapro M et al. Ann Oncol 2012; 23:1986-92.*
- (3) Albany C et al. J Clin Oncol 2012;30:3998-4003.*
- (4) Kang HJ et al. Lancet Oncol 2015;16:385-94.*
- (5) Navari RM et al. N Engl J Med 2016; 375(2): 134-42.*