Kaum Übelkeit und Erbrechen unter HEC

Das Antiemetikum Rolapitant wurde in zwei großen Phase-III-Studien bei hochemetogener Therapie (HEC) auf Cisplatin-Basis mit Placebo verglichen.

Hochemetogene Chemotherapien führen bei fast allen Patienten, die keine Prophylaxe erhalten, zu Übelkeit und Erbrechen. Die Leitlinien empfehlen den Einsatz eines Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA, zur Verhinderung der späten emetogenen Phase) in Verbindung mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Kortikosteroiden (zur Verhinderung der frühen emetogenen Phase). In den beiden doppelblinden Phase-III-Studien HEC-1 und HEC-2 sollte Rolapitant die stark emetogene Wirkung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie mindern. HEC-1 wurde an 76 Tumoren-

ten in 17 Ländern durchgeführt, HEC-2 an 79 Zentren in 14 Ländern. Es wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 18 Jahre alt waren und die zuvor nicht mit Cisplatin behandelt worden waren. Die Patienten erhielten etwa 1–2 h vor der Administration einer Cisplatin-basierten Chemotherapie randomisiert entweder 180 mg Rolapitant oder Placebo. Alle Patienten bekamen darüber hinaus den 5-HT₃-Inhibitor Granisetron (10 µg/kg i.v.) sowie Dexamethason (20 mg oral) an Tag 1. An den Tagen 2–4 folgten 8 mg Dexamethason 2-mal täglich. Die Patienten nahmen an bis zu 5 aufeinanderfolgenden Zyklen teil, sie konnten die Studie jederzeit verlassen. Primärer Endpunkt war ein vollständiges Ansprechen (keine Emesis oder kein Einsatz einer Rescue-Medikation) in der späten emetogenen Phase, also zwischen 24 und 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

532 Patienten nahmen an der HEC-1- und 555 an der HEC-2-Studie teil. In den Rolapitant-Gruppen blieben mehr Patienten frei von Übelkeit als in den Placebogruppen (HEC-1: 73 vs. 58 %; Odds Ratio [OR] 1,9; $p = 0,0006$; HEC-2: 70 vs. 62 %; OR 1,4; $p = 0,0426$). Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in beiden Studien ähnlich.

Fazit: Rolapitant wird in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason gut toleriert. Auch bei hochemetogener Chemotherapie führt es über die gesamte kritische Phase zu einer deutlichen Reduktion von Nausea und Vomitus im Vergleich zu Placebo.

Christina Berndt

Rapoport BL et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1079–89.

Auch bei MEC wirksame Antiemese

In einer Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Toxizität des neuen Antiemetikums Rolapitant bei einer moderat emetogenen Chemotherapie aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid betrachtet.

Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA) sollen die späte Phase von Übelkeit und Erbrechen (bis zu 120 h) verhindern, die vorwiegend über NK1 vermittelt wird. Der neue, langwirkende NK1-RA Rolapitant inhibiert nicht wie die anderen Substanzen dieser Klasse Cytochrom P3A4. Da Rolapitant eine besonders lange Halbwertszeit von 180 Stunden hat, könnte schon eine Dosis für die gesamte Zeit drohender Übelkeit reichen. In einer Studie wurde Rolapitant an 170 Tumorzentren in 23 Ländern bei einer moderat emetogenen Chemotherapie (MEC) aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid eingesetzt. Die 1.369 Patienten erhielten randomisiert 1–2 h vor Beginn der Chemotherapie entweder 180 mg Rolapitant oral oder ein Placebo. Dabei wurde das Geschlecht berücksichtigt. Alle Patienten bekamen darüber hinaus den 5-HT₃-Antagonis-

ten Granisetron (2 mg oral) an Tag 1 bis 3; denjenigen, die im Rahmen ihrer Chemotherapie keine Taxane erhielten, wurde außerdem an Tag 1 Dexamethason (20 mg oral) gegeben. Die Patienten nahmen an 5 aufeinanderfolgenden Zyklen mit derselben Medikation teil, sofern ihre Teilnahme nicht vorzeitig endete. Primärer Endpunkt war ein vollständiges Ansprechen auf die antiemetische Therapie – also das Ausbleiben von Übelkeit bis zu 180 Stunden nach Therapiebeginn und kein Gebrauch einer Rescue-Medikation.

666 Patienten in jeder Gruppe erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden Teil der modifizierten Intention-to-treat-Population. Die vollständige Ansprechrate in der Rolapitant-Gruppe war signifikant höher als in der Placebogruppe (71 vs. 62 %; Odds Ratio 1,6; $p = 0,0002$). In beiden

Armen war das Nebenwirkungsprofil ähnlich. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Rolapitant waren Fatigue, Verstopfung und Kopfschmerzen. Im Zyklus 1 war die häufigste Toxizität vom Schweregrad 3/4 unter Rolapitant Neutropenie (5 vs. 3 % im Placeboarm). Es gab keine schwerwiegenden Komplikationen oder Todesfälle, die behandlungsbedingt waren.

Fazit: Rolapitant wird in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason gut vertragen. Im Vergleich zu Placebo zeigt es zur Prävention von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen während einer moderat emetogenen Chemotherapie aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid während der 5-Tages-Risiko-Periode signifikante Wirksamkeit.

Christina Berndt

Schwartzberg LS et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1071–8.