

Palonosetron länger wirksam gegen Erbrechen

Leitlinien empfehlen den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten bei chemotherapieinduzierter Übelkeit

Dank moderner Antiemetika müssen die meisten Patienten nach einer Chemotherapie nicht mehr erbrechen. Der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist Palonosetron kann nicht nur akutes, sondern auch verzögertes Erbrechen und Übelkeit verhindern.

BRIGITTE M. GENSTHALER

Zahlreiche Zytostatika, aber auch eine Radiotherapie können Übelkeit und Erbrechen auslösen. Internationale Fachgesellschaften ordnen die Chemotherapeutika nach ihrer emetogenen Potenz in hoch, moderat, gering und minimal emetogen ein. Mithilfe von 5-HT₃- und Neurokinin-(NK-1)-Rezeptor-Antagonisten sowie Glukokortikoiden kann Erbrechen heute meist gut beherrscht werden. Übelkeit sei aber noch ein grosses Problem für viele Tumorkranken, berichtete Dr. Hans-Peter Lipp, Chefarzt am Universitätsklinikum Tübingen, bei einem

von Riemscher unterstützten Presseworkshop in München.

Definitionsgemäss unterscheidet man antizipatorische, also bereits vor Therapiebeginn einsetzende Übelkeit und Erbrechen, akute Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach Chemotherapie eintreten, und verzögerte Übelkeit und Erbrechen, die später als 24 Stunden nach der Therapie beginnen und 5 Tage oder länger anhalten können. Während das akute Geschehen vorwiegend von Serotonin (5-HT) gesteuert wird, ist Substanz P der hauptsächliche Trigger beim verzögerten Erbrechen. Die Effekte dieser beiden Transmitter werden von modernen Antiemetika blockiert.

Mit Palonosetron zur intravenösen Gabe kam 2005 der fünfte 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist zur Prophylaxe von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) in Deutschland auf den Markt. 2010 folgte die Einführung der oralen Arzneiform. «Anfangs war ich skeptisch, ob das neue Setron noch Vorteile bieten kann», gab Lipp zu. Doch der Wirkstoff habe besondere

pharmakokinetische und klinische Eigenschaften.

Hohe Bindungsaffinität

Palonosetron hat die längste Plasmahalbwertszeit der Setrone (Tabelle) und eine sehr hohe Bindungsaffinität und -stärke am Rezeptor. Vermutlich löst der Wirkstoff eine Rezeptorinternalisierung aus. Nach neuen Erkenntnissen beeinflusst er auch das Zusammenspiel, den sogenannten Cross-Talk, von 5-HT₃- und NK-1-Rezeptoren. Damit wirke er möglicherweise indirekt auf Substanz P und somit gegen verzögertes CINV, sagte der Apotheker. Tatsächlich hätten Studien gezeigt, dass der Arzneistoff akutes und vor allem verzögertes CINV besser verhindert als ältere Setrone wie Ondansetron, Dolasetron (inzwischen nicht mehr im Handel) und Granisetron. Das galt auch für die Kombination mit Dexamethason.

In Studien mit Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie war Palonosetron sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit dem Kortikoid hoch wirksam. Lipp stellte eine

Tabelle:

Pharmakokinetische und -dynamische Daten der Setrone (nach Lipp)

Parameter	Tropisetron	Granisetron	Ondansetron	Palonosetron
Empfohlene Dosierung	1 × 5 mg i.v. oder p.o. pro Tag	1 bis 3 × 10 bis 40 µg/kg i.v. oder 1 × 1 bis 2 mg p.o. pro Tag	1 bis 4 × 8 mg i.v. oder 1 bis 2 × 8 mg p.o. pro Tag	1 × 0,25 mg i.v. oder 1 × 0,5 mg p.o. pro Zyklus
Rezeptoraffinität (pKi)	8,79	8,91	8,19	10,06
Halbwertszeit (Stunden)	circa 7	9	4	37
Bioverfügbarkeit nach peroraler Gabe (Prozent)	50 bis 66	60	60	90 bis 100
Metabolisierung über CYP	2D6	3A4	3A4, 1A2, 2D6	2D6, 3A4, 1A2

neue doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie vor, in der Palonosetron versus Granisetron (Tag 1), jeweils gefolgt von Aprepitant und Dexametason (ab Tag 2), bei Patienten mit soliden Tumoren unter hoch emetogener Chemotherapie geprüft wurde. Die Palonosetronkombination wirkte signifikant besser gegen verzögertes CINV.

Zudem erwies sich der Wirkstoff als relativ gut verträglich. Nach derzeitiger Datenlage sei die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt, sagte Lipp. Es gebe keine Anzeichen für eine Veränderung der QT-Zeit oder des Elektrokardiogramms.

Leitlinienempfehlung

Palonosetron wird in den Antiemetikaleitlinien grosser Fachgesellschaften wie ASCO (American Society of Clinical Oncology) und MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) inzwischen explizit empfohlen zur CINV-Prophylaxe bei moderat emetogener Chemotherapie. Das Antiemetikum wird am Tag 1 mit Dexamethason kombiniert, an den beiden Folgetagen wird nur das Kortikoid gegeben.

Der Patient kann die Substanz auch peroral einnehmen. Allerdings beträgt die Einmaldosis dann 500 µg (statt 250 µg i.v.). Die perorale Gabe erfolgt eine

Stunde vor Beginn der Chemotherapie, bei intravenöser Applikation reicht eine halbe Stunde. ❖

Brigitte M. Gensthaler

24. Münchner Fachpresse-Workshop «Post MASCC», 18. Juli 2013. Der Presseworkshop wurde von der Firma Riemser Pharma GmbH unterstützt.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Pharmazeutische Zeitung» 32/2013. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.