

Evolution des Managements von Nausea und Emesis

# Antiemese und Tumormedikation

Die Prophylaxe und der Umgang mit Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis gehören zum Alltag eines Onkologen. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über die entsprechenden aktuellen Guidelines.

**+** La prophylaxie et la prise en charge des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie font partie du quotidien d'un oncologue. L'article suivant donne un aperçu sur les recommandations actuelles correspondantes.

Schilderungen über Matrosen, die bei Seekrankheit sogar über Bord sprangen, zeigen wie einschränkend Übelkeit und Erbrechen für die Lebensqualität sein kann. Viele Menschen assoziieren eine Behandlung mit Chemotherapie oft mit Nausea und Emesis (N/E) wie auch mit Haarausfall. In einer Erhebung über Chemotherapieebenenwirkungen durch Coates et al 1983 (1) waren Nausea und Emesis die Hauptnebenwirkungen und führten auch zu Verzögerungen und Abbruch kurativ intendierter Therapien.

Nach Einführung neuer, wirksamer Medikamente änderte sich diese Wahrnehmung. In einer Erhebung aus dem Jahr 1993 durch Griffin et al. (2) wurde der Haarverlust vor Nausea, Emesis und Müdigkeit genannt. Von den 73% der Patienten, die über Nausea berichteten, wurde diese nur für die Hälfte als einschränkend empfunden. Die Entwicklung und Zulassung von Dopaminrezeptorantagonisten um 1970, der 5-HT-3-Rezeptorantagonisten um 1990 und der neusten Generation 5-HT-3-Rezeptorantagonisten (Palo setron) sowie der NK-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant und Fosaprepitant) seit 2003 konnten die CINV (chemotherapy induced nausea and vomiting) nicht nur wesentlich vermindern sondern teils gänzlich verhindern.

Eine Prophylaxe ist effizienter als eine Rescue-Therapie. Damit kann vor allem beim ersten Zyklus das Auftreten, respektive die Konditionierung für eine antizipatorische Nausea verhindert respektive deren Risiko reduziert werden.

N/E resultieren aus der Stimulation eines mehrstufigen Reflexmechanismus unter Kontrolle des Zerebrums. Vor allem durch afferente Impulse aus den Chemorezeptortriggerzonen (Pharynx, GI-Trakt, zerebraler Kortex) in das Brechzentrum (Medulla oblongata) wird diese hervorgerufen. Zum eigentlichen Erbrechen kommt es dann durch sequentielle, efferente Impulse des Brechzentrums zu



Dr. med. Ursina  
Zürcher-Härdi  
St. Gallen

Dr. med.  
Marco Siano  
St. Gallen

Dr. med.  
David Blum  
St. Gallen

den Speicheldrüsen, der quergestreiften Muskulatur des Zwerchfells, der Bauchwand, der glatten Muskulatur des oberen Gastrointestinaltrakts sowie des Atemzentrums und der efferenten Hirnnerven (IX, X). Der hauptsächlich involvierte Neurotransmitter in der Initialphase ist das Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT<sub>3</sub>). Wichtige, ebenfalls involvierte Neurorezeptoren sind die Acetylcholin-, Kortikosteroid-, Histamin-, Cannabinoid-, Opiat- und Neurokinin- (NK-1) Rezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren mittels toxischer Substanzen, zu denen auch die Chemotherapeutika und deren Metaboliten gehören, ist verantwortlich für die CINV.

## Differentialdiagnose Nausea und Emesis

N/E tritt häufig auf, auch wenn keine Chemotherapie verabreicht wird. Daher gilt es auch bei Patienten unter Chemotherapie, differentialdiagnostisch andere Ursachen in Betracht zu ziehen. Dabei ist die Anamneseerhebung (Zeitpunkt des Auftretens der Symptome (Tab. 1), Begleitsymptome, Co-Medikationen) äusserst wichtig. Eine laborchemische und körperliche Untersuchung ist unumgänglich. Wichtige Differentialdiagnosen von Nausea und Emesis sind in Tabelle 2 aufgeführt.

## Risikofaktoren und Graduierung

Risikofaktoren für das Auftreten von CINV sind bekannt und beinhalten schlechte Erfahrung während früherer Chemotherapien, Alter unter 50 Jahren, weibliches Geschlecht, bekannte Reisekrankheit oder Hyperemesis gravidarum sowie eine ängstliche Persönlichkeit. Alkoholkonsum in der persönlichen Anamnese wirkt protektiv.

**TAB. 1** Einteilung der CINV in unterschiedliche Zeitintervalle

Vortag	Chemo-therapie	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	etc.
antizipatorisch		akute CINV p.M. nach 5–6 h	verzögerte CINV						Andere Ursachen als CINV suchen		

TAB. 2 Differentialdiagnosen von Nausea und Emesis	
<b>gastrointestinal:</b>	<b>zentral/peripher nervös:</b>
mechanische Obstruktionen (Tumoren, peptische Strikturen, Achalasie, Divertikel) mit Stenosen bis zum Ileus, Ösophagusspasmen, Dyspepsie, Gastritis/Gastroenteritis, Ulcera ventriculi/duodeni, Gastroparese, Cholestase/Cholezystitis, Hepatitis, Pankreatitis, Appendizitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Mesenterialinfarkt, funktionelle Motilitätsstörungen, Peritonealkarzinose	gesteigerter Hirndruck, Pseudotumor cerebri, Migräne, Kopfschmerz, Hirntumor, Hirnmetastasen, Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszess, Hydrocephalus, Ischämie, Hirnblutung (intrazerebral, extrazerebral), Konvulsion/Epilepsie, Multiple Sklerose, Gastroparese (Diabetes mellitus, Parkinsonismus), zentraler und peripherer Schwindel, Labyrinthitis, Otitis media
<b>pharmakologisch (ausser Chemotherapie):</b>	<b>metabolisch:</b>
Analgetika (NSAR, Opioide, Opiate), Sulfasalazin, Herz-Kreislaufmedikamente (Digoxin, Antiarrhythmika, Betablocker, Kalziumantagonisten, Diuretika), Östrogene/Progesterone, orale Antidiabetika, Narkoleptika, Antiparkinsonmittel, Antiepileptika, Azathioprin, Eisenpräparate, Kaliumpräparate, Kalziumpräparate, Theophyllin, Cholchizin, Allopurinol, Antibiotika, Toxika (Alkohol, Drogen wie THC)	Elektrolytstörungen (insb. Hyperkalziämie, Hyponatriämie), Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz, urämisches Syndrom, diabetische Ketoazidose, Hyperemesis gravidarum, Hypo-/Hyperthyreose, Hyper-/Hypoparathyreoidismus, Nebenniereninsuffizienz, Lactoseintoleranz, Zöliakie, akute intermittierende Porphyrie
<b>funktionell:</b>	<b>Psychogen:</b>
sensorische Reize, chronische intestinale Pseudoobstruktion, Colon irritabile	Erschöpfung, Depression, Angststörung, Stress, Anorexie, Bulimie
<b>kardiovaskulär:</b>	<b>sonstige:</b>
akutes Koronarsyndrom, Arrhythmien	Schmerzen, akutes Glaukom, postoperatives Erbrechen (PONV), Nephrolithiasis

TAB. 3 Grading von Nausea und Emesis nach CTCAE		
Grad	Nausea	Emesis
I	normaler Appetit ohne Änderung der Nahrungsaufnahme	1–2x täglich (im Abstand von 5 min.)
II	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne relevanten Gewichtsverlust, Dehydratation oder Malnutrition	3–5x täglich
III	Inadäquate Kalorien oder Flüssigkeitszufuhr, Hospitalisation (Sonden/parenterale Ernährung) indiziert	≥ 6x täglich, Hospitalisation (Sonden/parenterale Ernährung) indiziert
IV	–	lebensbedrohlich, notfallmässige Hospitalisation indiziert
V	–	Tod

Kommt es während der Chemotherapie trotz Prophylaxe zu so genannter ‚break through CINV‘, sollte diese entsprechend dem Gradierungssystem nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Tab. 3) eingeteilt und dokumentiert werden. Abhängig vom Schweregrad sollte für den nächsten Zyklus eine Anpassung im Sinne eines Ausbaus der Antiemetese und ggf. je nach Indikation auch eine Dosisreduktion der Chemotherapie erwogen werden. Von ‚refractory CINV‘ spricht man, wenn trotz angepasster Prophylaxe und Rescue-Therapie im folgenden Zyklus dennoch wieder CINV auftritt.

### Einteilung der Chemotherapien nach emetogenem Potential

Die prophylaktische Antiemetese antizipiert das zu erwartende Risiko und die Ausprägung der CINV und wird entsprechend dem emetogenen Potential der Chemotherapie (Tab. 4) und dem Risikoprofil des Patienten angepasst. Letzteres wurde kaum prospektiv validiert und findet leider in keiner der internationalen Guidelines zur CINV Berücksichtigung.

Die gängigsten Guidelines unterscheiden vier Risikogruppen, womit die Vergleichbarkeit verschiedener Studien möglich wird. Chemotherapien, die ohne antiemetische Prophylaxe bei praktisch allen Patienten (>90%) zu N/E führen, werden als hoch emetogen bezeichnet. Moderat emetogene Chemotherapien führen bei 30–90% der Patienten zu N/E und gering emetogene bei 10–30% der Patienten. Chemotherapien die bei weniger als 10%

der Patienten zu Emesis führen, werden als minimal emetogen bezeichnet.

Die gängigen Guidelines von MASCC/ESMO, ASCO und NCCN zur antiemetischen Prophylaxe finden Sie unter (3,4). Eine Übersicht über die prophylaktische Antiemetese in den Guidelines ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Bei Kombinationschemotherapien existieren unterschiedliche Strategien bezüglich der prophylaktischen Antiemetese. Ein Ansatz beinhaltet die Antiemetese entsprechend dem am höchsten emetogenen Einzelchemotherapeutikum zu wählen. Eine andere Strategie ist die Anpassung in Abhängigkeit von der erfolgten Kombination der Chemotherapeutika. Die Kombination mit einem minimal emetogenen Stoff verändert die Antiemetese des höchstemetogenen Stoffes nicht, die Zugabe eines oder mehrerer gering emetogener Stoffe erhöht die Antiemetese um eine Stufe, während die Zugabe von moderat emetogenen Substanzen die Antiemetese um eine Stufe pro kombiniertem Medikament erhöht. Es gilt zu berücksichtigen, dass das emetogene Potential auch bei gleichzeitiger Radiatio erhöht sein kann. Hierzu verweisen wir auf den folgenden Abschnitt.

### Einteilung der Radiotherapie nach emetogenem Potential

Das emetogene Potential der Radiotherapie wird entsprechend den Chemotherapien in vier Gruppen eingeteilt (4). Die Empfehlungen der Antiemetese bei Radiotherapie (Tab. 5) unterscheiden sich

von denen der Chemotherapie. Die neuen Antiemetika wurden in diesem Einsatzgebiet noch nicht ausreichend in Studien geprüft. Es ist zu erwarten, dass die Empfehlungen in naher Zukunft auch hier durch die neuen Antiemetika beeinflusst werden.

### Übersicht Antiemetika

Es ist eine Vielzahl von Antiemetika erhältlich. Tabelle 6 soll einen Überblick über die wichtigsten Stoffklassen und deren Wirkmechanismen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Interaktionen und zu beachtenden Pittfalls (CAVE) sowie der Substanz- und Markennamen geben.

### Allgemeine Bemerkungen

Die perorale Antiemeseprophylaxe ist zumindest bei 5-HT3-Antagonisten der intravenösen nicht unterlegen. Soll die Chemotherapie aber schnell begonnen werden ist eine intravenöse Applikation wegen des schnelleren Erreichens ausreichender Plasmawirkspiegel und der Belegung der Rezeptoren der peroralen Applikation vorzuziehen.

Die neuen Antiemetika wie NK-1-RA und 5HT3-RA sind im Vergleich zu den Kortikosteroiden und Dopaminantagonisten teuer. Zur Kosten-Nutzen-Analyse müssen die dadurch verminderte Morbidität und damit einhergehender Hospitalisationen gegen die Kosten der antiemetischen Therapie abgewogen werden (8,9).

TAB. 4 Einteilung des emetogenen Potentials nach Gruppen (maximale Emetogenität die in den konsultierten Guidelines MASCC/ESMO, ASCO, NCCN genannt wird)			
<b>hoch emetogen</b>	Altretamine Carmustin > 250 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin > 50 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamid i.v. > 1500mg/m <sup>2</sup>	Dacarbazine Dactinomycin Doxorubicin > 60 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin or Epirubicin + Cyclophosphamid	Epirubicin >90 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide >10 g/m <sup>2</sup> Procarbazine (oral) Streptozotocin
<b>moderat emetogen</b>	Aldesleukin > 12 Mio U/m <sup>2</sup> Amifostin > 300 mg/m <sup>2</sup> Arsentrioxid Azacitidine Bendamustin Busulfan > 4 mg/d (oral) Busulfan i.v. Carboplatin Carmustin ≤250 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin <50 mg/m <sup>2</sup>	Clofarabine Cyclophosphamide i.v. ≤1500 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide p.o. Cytarabine i.v. >200 mg/m <sup>2</sup> Daunorubicin Doxorubicin <60 mg/m <sup>2</sup> Epirubicin <90 mg/m <sup>2</sup> Estramustine Etoposid p.o. Idarubicin	Imatinib (oral) Interferon alpha > 10 Mio U/m <sup>2</sup> Irinotecan Lomustin Melphalan > 50 mg/m <sup>2</sup> Methotrexate 250 – 1000 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatin > 75 mg/m <sup>2</sup> Temozolomide Vinorelbine (oral)
<b>gering emetogen</b>	Aldesleukin < 12 Mio U/m <sup>2</sup> Amifostin < 300 mg/m <sup>2</sup> Bortezomib Cabazitaxel Capecitabine (oral) Catumaxomab Cetuximab Cytarabine i.v. 100–200 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel Doxorubicin (lipo) Eribulin Etoposid i.v.	Everolimus (oral) Floxuridine 5-Fluorouracil Gemcitabine Interferon alpha 5–10 Mio U/m <sup>2</sup> Ixabepilone Lapatinib (oral) Lenalidomide (oral) Methotrexate 50–250 mg/m <sup>2</sup> Mitomicin Mitoxantrone Paclitaxel	Panitumumab Pemetrexed Pentostatin Pralatrexate Romidepsin Sunitinib (oral) Tegafur Uracil (oral) Temozolomide Thalidomid (oral) Thiotepa Topotecan Trastuzumab
<b>minimal emetogen</b>	Asparaginase Bevacizumab Bexaroten (oral) Bleomycin Busulfan < 4 mg/d (oral) Chlorambucil (oral) Cladribine: 2-Chlorodeoxyadenosine Cytarabine i.v. <100 mg/m <sup>2</sup> Dasatinib Decitabine Denileukin diftitox Dexrazoxane Erlotinib (oral)	Fludarabine Gefitinib (oral) Hydroxyurea (oral) Interferon alpha < 5 Mio U/m <sup>2</sup> Ipilimumab L-Phenylalanine mustard (oral) Melphalan (oral low dose) Mercaptopurine (oral) Methotrexate < 50 mg/m <sup>2</sup> (oral) Nelarabine Nilotinib Ofatumumab Pazopanib	Pegaspargase Peginterferon Rituximab Sorafenib (oral) Thioguanine: 6-Thioguanine (oral) Tretinoin (oral) Valrubicin Vandetanib (oral) Vinblastin Vincristine Vinorelbine Vorinostat (oral)
<b>nicht eingeteilt/ nicht emetogen</b>	Afatinib Ceritinib Crizotinib Dabrafenib Gemtuzumab ozogamicin	Interferon alpha Nivolumab Thalidomid Pembrolizumab Trabectedin	Trastuzumab Vemurafenib Vismodegib

TAB. 5 Emetogenität und Therapieempfehlung bei Radiotherapie		
Emetogenes Potential	Art der Radiotherapie	Empfohlene Antiemese
hoch	Ganzkörperbestrahlung (TBI), totale nodale Bestrahlung	prophylaktische Verabreichung eines 5-HT3-Rez-Antagonist plus Dexamethason
moderat	oberes Abdomen, Halbkörperbestrahlungen oder Oberkörperbestrahlungen	prophylaktische Gabe eines 5-HT3-Rez-Antagonisten plus optional kurzzeitig Dexamethason
gering	Schädel, craniospinale Achse, Kopf- und Halsbereich, untere Thoraxregion, Becken	prophylaktisch oder Rescue-Behandlung mit 5-HT3-Rez-Antagonist
minimal	Extremität, Mammae	Dopamin-Rezeptor-Antagonisten oder 5-HT3-Rez-Antagonisten

Zum Einsatz als Rescue-Medikation werden viele Stoffklassen und Stoffe in den unterschiedlichen Guidelines genannt. Zum einen kommt eine längere Anwendung der in der primären Prophylaxe eingesetzten Substanzen wie Metoclopramid, Ondansetron, Granisetron oder Dexamethason in Frage. Zum anderen werden weitere Stoffklassen genannt, unter anderem Benzodiazepine wie das Lorazepam, Canabinoide wie das Dronabinol (6), Antipsychotika wie das Haloperidol oder Muskarinantagonisten wie das Scopolamin.

Die aktuelle Datenlage für den Einsatz von Cannabis zur Prophylaxe und Therapie zeigte, dass Tetrahydrocannabinol (THC) in

der Behandlung akuter CINV wirksamer aber auch toxischer war als Antiemetika wie Metoclopramid, Haloperidol und Domperidon. THC war gleich wirksam wie Ondansetron in der Prophylaxe der verzögerten CINV (7, 8). Eventuell besteht ein Potential als add-on-Antiemetikum bei Patienten mit refraktärer CINV, trotz ausgebauter antiemetischer Prophylaxe und Therapie. Die Datenlage ist hierzu aber noch nicht ausreichend.

Es empfiehlt sich die Patienten bezüglich Rescue-Medikation gut zu instruieren. Es empfiehlt sich ein eskalierendes Vorgehen mit einer 1. Reserve, 2. Reserve und als 3. Massnahme die Kontaktauf-

<b>TAB. 6 Übersicht Antiemetika</b>				
<b>Substanzen und Markenname</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>UAW</b>	<b>Interaktionen</b>	<b>CAVE</b>
<b>Dopamin-Antagonisten (DA)</b>				
Domperidon (Motilium®), kaum ZNS-gängig) Metoclopramid (Paspertin®), Primoreperan®)	periphere und zentrale Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren, dadurch beschleunigte Magenpassage durch eine Motilitätssteigerung, verminderte Pylorustonius, erhöhter Tonus des unteren Ösophagusphinkters, verminderte Dopaminwirkung in der chemorezeptiven Triggerzone der Area postrema.	Schindeln, Müdigkeit, dosisunabhängige extrapyramidale Störungen und Dyskinesien insbesondere bei jüngeren Patienten. Galaktorrhoe, Gynäkomastie	Kombination mit Neuroleptika erhöht Dyskinesieneigung, Interaktionen am CYP2D6 System mit SSRI und anderen Pharmaka	Kontraindikation: Perforation des Magendarmtraktes, mechanischer Ileus, prolaktinabhängige Tumoren, Epilepsie, Phäochromozytom, Therapie mit L-Dopa
<b>Serotonin (5-HT3)-Rezeptor-Antagonisten (5-HT3-RA)<sup>1</sup></b>				
Granisetron (Kytril®) Ondansetron (Zofran®) Palonosetron (Aloxi®), Tropisetron (Navoban®)	Insbesondere die akute CINV in den ersten 24h wird serotinvermittelt. Blockade der Signalkaskade durch kompetitive Blockade der peripheren und zentralen Serotonin-Rezeptoren im Magen-Darmtrakt und in der chemorezeptiven Triggerzone	Kopfschmerzen, Schwindel, Obstipation, Diarrhoe, Verlängerung des QT-Intervalls mit Arrhythmien, Bradykardie, Angina pectoris, Wärme-/Hitzegefühl, Hypotonie, Singultus, Urtikaria	Wirkungsverstärkung durch Kombination mit Dexamethason	Das Risiko einer medikamentös bedingten Obstipation ist insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen (Sub-) Ileus bei Stenosen im Magen-Darm-Trakt oder Peritonealkarzinose zu beachten.
<b>Substanz-P-Neurokinin 1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA)</b>				
Aprepitant (Emend®) Fosaprepitant (Ivemend®)	Selektiver Substanz-P-Neurokinin-Antagonist	gastrointestinales Unwohlsein (Appetitlosigkeit, Schluckauf, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Aufstossen, Übelkeit, Reflux, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz), Müdigkeit, Kopfschmerzen, Transaminasenanstieg, Anämie, febrile Neutropenie, Angst, Schwindel, Somnolenz, Palpitationen, Hitzewallungen, Ausschlag, Akne, Dysurie, Asthenie, Malaise	Substrat und moderater Inhibitor und Induktor der CYP3A4, führt zur Erhöhung der Plasmakonzentration verschiedener Zytostatika (Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid, Irinotecan, Ifosfamide, Imatinib, Vinorelbin, Vinblastin und Vincristin). Kombination mit Warfarin führt zu einer signifikanten Verminderung der Prothrombinzeit, es ist insbesondere im Zeitraum 7 bis 10 Tagen nach dem Beginn der dreitägigen Einnahme von Aprepitant eine engmaschige INR-Überwachung empfohlen. Die Wirkung hormonaler Kontrazeptiva kann während und 28 Tage nach der Anwendung von Aprepitant vermindert sein. Es sollte eine alternative oder zusätzliche Verhütungsmethode angewandt werden.	Durch die Anwendung von Aprepitant kommt es zu einer Wirkungsverstärkung von Kortikosteroiden, so dass eine Dosisreduktion empfohlen wird.  Kontraindikation: Kombination mit Terfenadin, Pimozid, Astemizol, Cisaprid
<b>Kortikosteroide</b>				
Dexamethason (Fortecortin®), Mephameson®)	antiemetisch (Wirkmechanismus nicht bekannt), antiinflammatorisch, antiproliferativ, euphorisierend, Verminderung der Schleimproduktion in Magen und Darm	Hyperglykämie, Flüssigkeitsretention, erhöhte Thrombose- und Infektneigung, Wundheilungsstörung, Magenulcus, Haut-/Muskelatrophie, Osteoporose, Hypertonie	NSAR (Ulcerisrisiko), Schleifendiuretika (Hypokaliämie), orale Antikoagulantien (abgeschwächte Antikoagulationswirkung, unklarer Mechanismus) Substrat der CYP3A4 (verminderte Glukokortikoidwirkung bei Induktoren wie Barbituraten, Rifampicin etc)	keine Kortikosteroide bei stimulatorischen Immuntherapien oder dekompensierter diabetischer Stoffwechsellaage. Wenn bei moderat emetogenen Chemotherapien auf Grund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen Dexamethason „gespart“ werden soll, kann dies durch Zugabe von Aprepitant geschehen.
<sup>1</sup> Palonosetron ist der 5-HT3-RA mit der höchsten Rezeptorbindungsstärke und einer längeren Halbwertszeit als die anderen 5-HT3-RA. Palonosetron ist bei moderat- bis hochemetogenen Chemotherapien insbesondere bei der verzögerten CINV bei gleichem Sicherheits-/Nebenwirkungsprofil den anderen 5-HT3-RA überlegen. In Metaanalysen waren Ondansetron, Granisetron, Dolasetron gleichwertig in der Wirkung auf CINV				

**TAB. 7 Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe der unterschiedlichen Guidelines**

	hohe Emetogenität		AC		moderate Emetogenität		niedrige Emetogenität		minimale Emetogenität	
	akute CINE (d1)	verzögerte CINE	akute CINE (d1)	verzögerte CINE	akute CINE (d1)	verzögerte CINE	akute CINE (d1)	verzögerte CINE	akute CINE (d1)	verzögerte CINE
<b>MASCC/ESMO</b>	NK-1-RA	NK-1-RA	NK-1-RA	NK-1-RA						
	Aprepitant 125mg p.o. oder Fosaprepitant 150mg i.v.	Aprepitant 80mg p.o. d2-d, nichts wenn an d1 Fosaprepitant eingesetzt wurde	Aprepitant 125mg p.o. oder Fosaprepitant 150mg i.v.	Aprepitant 80mg p.o. d2-d, nichts wenn an d1 Fosaprepitant eingesetzt wurde						
	und	und	und	oder						
	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason			
	20mg ohne NK-1-RA, 12mg bei Kombination mit NK-1-RA	d2-d4: 8mg 2x täglich p.o. ohne NK-1-RA, 1x8mg täglich in Kombination mit NK-1-RA	8mg	8mg respektiv 4mg 2x täglich d2-d3-d4	4-8mg	8mg d2-d3	4-8mg			
	und		und		und	oder	oder			
	5-HT-3-RA		5-HT-3-RA		5-HT-3-RA	5-HT-3-RA	5-HT-3-RA			
Ondansetron 8mg i.v. oder 8mg p.o. 2x täglich; Granisetron 1mg i.v. oder 2mg p.o.; Tropisetron 5mg i.v. oder p.o.; Palonosetron 0,25mg i.v. oder 0,5mg p.o.		wenn kein NK-1-RA eingesetzt wird ist Palonosetron der bevorzugte 5-HT-3-RA. Zofran 8mg i.v. oder 16mg p.o.		Palonosetron 0,25mg i.v. oder 0,5mg p.o.						
						oder				
						D-RA				
<b>ASCO</b>	NK-1-RA	NK-1-RA	NK-1-RA	NK-1-RA						
	Aprepitant 125mg p.o. oder Fosaprepitant 150mg i.v.	Aprepitant 80mg p.o. d2-d, nichts wenn an d1 Fosaprepitant eingesetzt wurde	entsprechend hoher Emetogenität	entsprechend hoher Emetogenität						
	und	und	und	und						
	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason		Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason			
	20mg ohne NK-1-RA, 12mg bei Kombination mit NK-1-RA	d2-d4: 8mg 2x täglich p.o. ohne NK-1-RA, 1x8mg täglich in Kombination mit Aprepitant, 1x8mg täglich d2, 2x8mg täglich d3-d4 in Kombination mit Fosaprepitant	entsprechend hoher Emetogenität	entsprechend hoher Emetogenität	8mg i.v. oder p.o.	8mg p.o. d2-d3	8mg i.v. oder p.o.			
	und		und		und	oder				
	5-HT-3-RA		5-HT-3-RA		5-HT-3-RA	5-HT-3-RA				
Ondansetron 8mg i.v. oder 8mg p.o. 2x täglich; Granisetron 1mg i.v. oder 2mg p.o.; Tropisetron 5mg i.v. oder p.o.; Palonosetron 0,25mg i.v. oder 0,5mg p.o.		entsprechend hoher Emetogenität		Palonosetron 0,25mg i.v. oder 0,5mg p.o.; wenn Palonosetron nicht eingesetzt wird dann Ersatz durch Granisetron oder Ondansetron						
<b>NCCN</b>	NK-1-RA	NK-1-RA	NK-1-RA	NK-1-RA						
	Aprepitant 125mg p.o. oder Fosaprepitant 150mg i.v. oder Fosaprepitant 115mg i.v. (wenn Aprepitant an d2-d3)	Aprepitant 80mg p.o. d2-d, nichts wenn an d1 150mg Fosaprepitant eingesetzt wurde	entsprechend hoher Emetogenität	entsprechend hoher Emetogenität						
	und	und	und	und						
	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason	Dexamethason			
	20mg ohne NK-1-RA, 12mg bei Kombination mit NK-1-RA	1x8mg täglich in Kombination mit Aprepitant d2-d4; 1x8mg täglich d2, 2x8mg täglich d3-d4 in Kombination mit Fosaprepitant	entsprechend hoher Emetogenität	entsprechend hoher Emetogenität	12mg i.v. oder p.o.	8mg p.o. d2-d3	12mg i.v. oder p.o.			
	und		und		und	oder				
	5-HT-3-RA		5-HT-3-RA		5-HT-3-RA	5-HT-3-RA				
bevorzugt Palonosetron 0,25mg i.v.; alternativ: Ondansetron 8-24mg i.v. oder 16-24mg p.o.; Granisetron 1mg i.v. oder 2mg (2x1mg oder 1x2mg) p.o.		entsprechend hoher Emetogenität		bevorzugt Palonosetron 0,25mg i.v.; alternativ: Ondansetron 8-12mg i.v. oder 16-24mg p.o.; Granisetron 1mg i.v. oder 2mg (2x1mg oder 1x2mg) p.o.	Ondansetron 8mg p.o. 2x täglich oder 16mg 1x täglich; Granisetron 1mg i.v. oder 2mg (2x1mg oder 1x2mg) p.o.					
						oder	oder			
						Metoclopramid	Metoclopramid			
						10-40mg i.v. oder p.o.	10mg p.o. alle 4-6h			

nahme mit dem behandelnden Arzt, um allenfalls eine ambulante oder kurzstationäre Infusionsbehandlung zur Rehydratation und parenteralen Medikamentenverabreichung zu erwägen. Ein besonderes Augenmerk gilt hierbei einer guten Hydratation des Patienten während der gesamten Dauer der Chemotherapie und insbesondere bei Auftreten von N/E.

### Behandlung der antizipatorischen Emesis

Die antizipatorische N/E ist am wirksamsten durch eine gute Prophylaxe zu verhindern, was die Bedeutung derselben bei der Erstverabreichung einer Chemotherapie unterstreicht. Die antizipatorische N/E wird pharmakologisch effizient mit Benzodiazepinen (Alprazolam, Lorazepam) vor anstehender Therapie behandelt. Auch andere nicht-pharmakologische Methoden helfen, diese zu lindern oder zu vermeiden. Dazu gehören: Relaxationstechniken, Hypnose, Musiktherapie und Akupunktur/Akupressur.

### Anpassung der Prophylaxe bei Auftreten von Emesis im vorgangenen Zyklus

Kommt es trotz optimaler Prophylaxe zu N/E, sollte das emetogene Potential der Chemotherapie erneut überprüft werden. Zudem sollte dem aktuellen Krankheitszustand, akuten Erkrankungen und Medikationen Beachtung geschenkt werden. Es sind erneut Differentialdiagnosen zu berücksichtigen. Abhängig vom Zeitpunkt der aufgetretenen N/E wird die Antiemese angepasst. Mögliche Strategien für den nächsten Chemotherapiezyklus sind die Eskalation in die nächst höhere Stufe der Prophylaxe oder die Zugabe von unterstützenden Medikamenten wie Lorazepam, Alprazolam, Olanzapin. Die Hinzugabe neuer Substanzklassen wie NK-1-RA, falls diese noch nicht eingesetzt wurden, ist eine der ersten und effektivsten Massnahmen. Zudem kann der 5HT-Antagonist mit Metoclopramid i.v. ergänzt werden (cave: Maximaldosis, extrapyramidale Nebenwirkungen). Bei nicht-kurativem Therapieansatz und persistierender N/E, trotz Ausbau der Prophylaxe, sollte auch über eine Anpassung der Chemotherapie (Reduktion eines Medikaments, Therapiewechsel) nachgedacht werden.

Dr. med. Ursina Zürrer-Härdi<sup>1</sup>  
 Dr. med. Marco Siano<sup>1,3</sup>  
 Dr. med. David Blum<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Onkologie

<sup>2</sup> Palliativzentrum

Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen

<sup>3</sup> National Tumor Institute IRCC, Milan, Italien

ursina.zuerer-haerdi@kssg.ch

#### Literatur:

- Coates A et al. On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy, Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19(2):203-8
- Griffin AM et al. On the receiving end. V. Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993., Ann Oncol 1996;7(2):189-95
- Roila F et al.; ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v232-43
- Basch E et al. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Oncol Pract 2011;7(6):395-8
- Fraunholz I et al. Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. Strahlenther Onkol 2011;187(1):1-6
- Meiri, E et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Curr Med Res Opin 2007;23:533-43
- Machado Rocha, FC et al. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care 2008;17:431-43
- Duran M et al. (2010): Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Br J Clin Pharmacol 2010;70(5):656-63
- Lordick F et al. Health outcomes and cost-effectiveness of aprepitant in outpatients receiving antiemetic prophylaxis for highly emetogenic chemotherapy in Germany. Eur J Cancer 2007;43(2):299-307
- Burke TA et al. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. Support Care Cancer 2011;19(1):131-40

#### Take-Home Message

- ◆ Die Prophylaxe der CINV ist effizienter als eine Rescue-Therapie und das Risiko einer antizipatorischen Nausea in den folgenden Zyklen wird dadurch reduziert
- ◆ Auch bei Patienten unter Chemotherapie müssen Differentialdiagnosen von Nausea und Emesis erwogen werden
- ◆ Die Antiemese bei Kombinationschemotherapien richtet sich nach dem emetogenen Risikopotential der Chemotherapeutika und meist nach dem am stärksten emetogenen Agens
- ◆ Guidelines helfen, die Prophylaxe entsprechend dem Risikopotential gezielt auszuwählen und anzupassen
- ◆ Risikofaktoren für das Auftreten von CINV sind CINV während vorhergehenden Chemotherapiezyklen, ein Alter unter 50 Jahren, das weibliche Geschlecht, eine persönliche Anamnese mit Reisekrankheit oder Hyperemesis gravidarum sowie eine ängstliche Persönlichkeit
- ◆ Patienten sollen bezüglich der Einnahme der Nauseaprophylaxe und auch der Rescue-Medikamente sorgfältig instruiert werden

#### Messages à retenir

- ◆ La prophylaxie des NVIC est plus efficace qu'un traitement de secours et le risque de nausée d'anticipation dans les cycles suivants est ainsi réduit
- ◆ Egalement chez les patients subissant une chimiothérapie les diagnostics différentiels de nausées et de vomissements doivent être pris en considération
- ◆ Le traitement antiémétique dans la chimiothérapie combinée dépend du risque potentiel émétogène de la chimiothérapie et généralement de l'agent le plus émétisant
- ◆ Des directrices aident à choisir et à adapter la prophylaxie de façon sélective en fonction du potentiel de risque
- ◆ Les facteurs de risque pour le développement des NVIC sont des NVIC au cours des précédents cycles de chimiothérapie, un âge inférieur à 50 ans, le sexe féminin, une histoire personnelle de mal du voyage ou Hyperemesis gravidarum ainsi qu'une personnalité anxieuse
- ◆ Les patients doivent être bien informés au sujet de la consommation de la prophylaxie de nausée et aussi des médicaments de secours