

Antiemetische Therapie – Neue Erkenntnisse umsetzen

Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie

Übelkeit und Erbrechen, die durch Chemotherapie induziert sind (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV), gehören zu den häufigen Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie und können sehr belastend sein. Die Intensität und Dauer einer CINV sind abhängig vom emetogenen Potential einzelner Chemotherapeutika oder deren vielfältiger Kombinationstherapien. CINV ist individuell bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt.

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) sont l'un des effets secondaires communs d'une thérapie médicamenteuse de la tumeur et peuvent être très stressants. L'intensité et la durée des antiémétiques dépendent du potentiel émétogène des agents chimiothérapeutiques individuels ou de leurs diverses thérapies de combinaison. Les CINV sont dévlopés différemment dans chaque patient.

Seit der Einführung moderner Antiemetika in den 90er-Jahren und Ausarbeitung internationaler Leitlinien zur Primärprophylaxe einer CINV kam es zu einer dramatischen Kehrtwendung. Heute kann bei korrekter Durchführung der abgestuften antiemetischen Primärprophylaxe einer CINV in 70% bis sogar 80% wirkungsvoll vorgebeugt werden. Zum Nachteil noch zu vieler Patienten werden die international abgestimmten Leitlinien nicht flächendeckend umgesetzt. Diese Übersicht fokussiert auf die aktualisierten Leitlinien der antiemetischen Primärprophylaxe und wie diese im Alltag effizient umgesetzt werden sollen.

Ziel der antiemetischen Therapie muss die bestmögliche primäre Prävention der CINV sein. Noch vor 20 Jahren wurde wegen unkontrollierter Übelkeit und Erbrechen in kurativer Intention geplante Chemotherapie zu 20% verzögert oder gar abgesetzt. Mit der Einführung der 5-HT₃ Rezeptor Blocker in den frühen 90er Jahren kam die Kehrtwende: Systematische Studien ermöglichten neue Erkenntnisse mit einer kontinuierlichen Verbesserung der antiemetischen Primärprophylaxe. Internationale Leitlinien zur Primärprophylaxe einer CINV liegen vor und werden von der internationalen Expertengruppen MASCC (Multinational Association of Supportive Care



Dr. med. Heidi S. Dazzi
Dietikon

in Cancer), ESMO und ASCO laufend aktualisiert. Diese Leitlinien ermöglichen im onkologischen Alltag die optimale Umsetzung der Primärprophylaxe einer CINV. Dieser Fortschritt zählt heute zu den Top 5 aller Errungenschaften in der Geschichte der modernen Onkologie der vergangenen 50 Jahren (ASCO 2014, 50. Jahrestag).

Pathogenese der CINV

Erbrechen ist ein komplexer, noch unvollständig geklärter Vorgang. Gut erforscht sind heute zwei davon: Der periphere und der zentrale Signalweg. Der periphere Signalweg wird innerhalb der ersten 24h aktiviert und ist ursächlich für die akute CINV. Serotonin wird aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm freigesetzt und an die 5-HT₃ Rezeptoren der afferenten Vagus Nerven gebunden. Dieser Impuls stimuliert die Area postrema (Breachzentrum) in der Medulla oblongata.

Dem zentralen Signalweg wird vor allem dem verzögerten Erbrechen nach CINV zugeordnet: Durch die Freisetzung der Substanz P (Neurotransmitter) werden die Neurokinin-1 (NK1) Rezeptoren im Gehirn aktiviert.

TAB. 1 Komitee I (1/5): Die vier Emesis-Risikoklassen	
HOCH	Risiko bei fast allen Patienten (> 90%)
MODERAT	Risiko bei 30% bis 90% der Patienten
GERING	Risiko bei 10% bis 30% der Patienten
MINIMAL	Risiko bei weniger als 10% der Patienten

TAB. 2 Dosierungsempfehlung für Serotonin ₃ /5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten für akute Übelkeit und Erbrechen		
SUBSTANZ	APPLIKATION	DOSIERUNG
Ondansetron	IV	8mg oder 0,15mg/kg
	Oral	16 mg*
Granisetron	IV	1 mg oder 0,01 mg/kg
	Oral	2mg (oder 1mg**)
Dolasetron	Oral	100mg ***
Tropisetron	IV	5mg
	Oral	5mg
Palonosetron	IV	0.25mg
	Oral	0.5mg

* Die Therapie mit 2 x tägl. 8mg wurde in randomisierten Studien untersucht.
 ** Die 1 mg Dosis wurde von einigen Teilnehmern der Leitlinienkonferenz bevorzugt.
 *** Dolasetron (iv und oral) ist in Deutschland nicht mehr verfügbar.

TAB. 3 Dosierungsempfehlung für NK ₁ -Rezeptor-Antagonisten	
NK ₁ -Rezeptor-Antagonist	Dosierung und Schema
APREPITANT* und FOSAPREPITANT – Akute Emesis	Aprepitant: 125 mg einmal am Tag der Chemotherapie * - oder - Fosaprepitant: 150 mg i.v., einmal am Tag der Chemotherapie
APREPITANT* und FOSAPREPITANT – Verzögerte Emesis	Aprepitant 80 mg oral einmal täglich für 2 Tage nach der Chemotherapie oder nichts, wenn Fosaprepitant verwendet wurde
ROLAPITANT	180 mg oral einmal am Tag der Chemotherapie
NETUPITANT	300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral einmal am Tag der Chemotherapie
*APREPITANT 165mg als Einmaldosis vor der Chemotherapie (ohne weitere Gaben an den Tagen 2–3). Ist von der EMA und anderen Behörden gelistet.	

TAB. 4 Dosierungsempfehlung für Kortikosteroide* (Dexamethason)		
DEXAMETHASON		Dosierung und Schema
Hohes Risiko	Akute Emesis	20 mg einmal (12 mg einmal bei (Fos)aprepitant oder Netupitant)**
	Verzögerte Emesis	8 mg 2 x tägl. für 3–4 Tage (8 mg 1 x tägl. (Fos)aprepitant oder Netupitant)
Moderates Risiko	Akute Emesis	8 mg einmal
	Verzögerte Emesis	8 mg tägl. für 2–3 Tage (viele Konferenzteilnehmer geben 2 x tägl. 4 mg)
Geringes Risiko	Akute Emesis	4–8 mg einmal
* Obwohl auch andere Kortikosteroide wirksame Antiemetika sind, hat sich die Verwendung von Dexamethason auch aufgrund seiner guten Verfügbarkeit in zahlreichen Wirkstärken in den Leitlinien als das Mittel der Wahl etabliert.		
** 12 mg Dexamethason ist die einzige Dosierung die zusammen mit (Fos)aprepitant/Netupitant in grossen randomisierten Studien untersucht wurde.		

TAB. 5 Emetogenes Potenzial von Zytostatika (intravenös und peroral) nach MASCC/ESMO			
Stufe	Emese-frequenz (%)*	Mittel	
Hoch	>90	Carmustin Cisplatin Cyclophosphamid > 1.500 mg/m ² Dacarbazin	Hexamethylmelamin Mechlorethamin Procarbazine Streptozocin
Moderat	30–90	Alemtuzumab Azacitidin Bendamustin Carboplatin Clofarabin Cyclophosphamid < 1.500 mg/m ² ** Cytarabin > 1.000 mg/m ² Daunorubicin	Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamid Imatinib Irinotecan Oxaliplatin Temozolomid
Gering	10–30	Bortezomib Capecitabin Catumaxomab Cetuximab Cytarabin ≤ 100 mg/m ² Docetaxel Doxorubicin HCL Liposom-Injection Etoposid Fluorouracil Gemcitabin Ixabepilon	Lenalidomid Methotrexat Mitomycin Mitoxantron Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Sunitinib Temsitrolimus Topotecan Trastuzumab
Minimal	< 10	Bevacizumab Bleomycin Busulfan Chlorambucil 2-Chlorodeoxyadenosin Erlotinib Fludarabin	Hydroxyurea Melphalan Sorafenib Thioguanin Vinblastin Vincristin Vinorelbin
* Anteil der Patienten mit Emese ohne eine effektive antiemetische Prophylaxe			
** Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin wird als hoch emetogen betrachtet.			

Einteilung von CINV

Basierend auf dem zeitlichen Verlauf werden bei CINV drei Entitäten unterschieden. Die akute CINV tritt definitionsgemäss innerhalb der ersten 24 h, die verzögerte CINV 1–5 Tage nach Therapiebeginn auf. Die dritte Entität umfasst das «erlernte» Erbrechen: Antizipatorisches CINV ist Folge einer Konditionierung nach einer negativen Erfahrung einervorangegangenen Tumortherapie. Von Durchbruch-erbrechen und refraktärem Erbrechen spricht man, wenn trotz korrekt ausgebauter antiemetischer Prophylaxe immer noch eine CINV auftritt.

Die vier Emesis-Risikoklassen

Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der antineoplastischen Therapie, der Kombination mit anderen Medikamenten und Patienten individuellen Faktoren. Das emetogene Risiko einzelner Zytostatika wird in 4 Klassen eingeteilt (Tab. 1): Hoch (Bei fast allen Patienten: > 90%), moderat (30%–90% der Patienten), gering (bei 10%–30%) und minimal (bei < 10% der Patienten) ohne Prophylaxe. Die Antiemetik Leitlinien bauen auf die Emesis-Risikoklassen einzelner Substanzen auf (Monotherapie).

Patienten mit erhöhtem Risiko

Junge Patienten, Frauen, Frauen mit Schwangerschaftserbrechen, Patienten mit niedriger Lebensqualität und früheren schlechten Erfah-

rungen haben ein erhöhtes Risiko für CINV. Diese Konstellationen werden heute noch nicht in die Risikostratifizierung mit einbezogen.

Antiemetika

Präventive Verabreichung moderner Antiemetika können in 70%–80% CINV vollständig verhindern. Kombinationstherapien gemäss den Leitlinien gehören zum Standard der Prävention von CINV.

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (Tab. 2)

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten sind prophylaktisch die effektivsten Antiemetika in der akuten CINV. Die zur Verfügung stehenden Präparate sind ähnlich effektiv. Der neue 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist Palonosetron hat im Vergleich eine höhere Rezeptor Affinität mit längerer Halbwertszeit und zeigt auch Wirksamkeit bei verzögerter CINV. Generell gilt: Die niedrigste wirksame Dosis wählen, die orale und intravenöse Applikation ist gleichwertig, Einmaldosierung vor Chemotherapie (Ausnahme: Ondansetron) bevorzugen. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (10–20%), zum Teil sehr hartnäckige Obstipation (10–20%: zeitnahe Einsatz von Laxantien), Diarrhoe (5–15%), Anorexie, Fatigue.

NK₁-Rezeptor Antagonisten (Tab. 3)

NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter CINV. Drei Präparate aus dieser Subs-

TAB. 6 Akute Übelkeit und Erbrechen: Zusammenfassung	
Emesis-Risikoklasse	Antiemese
Hoch Nicht-AC	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Hoch AC	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Carboplatin	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Moderat (ohne Carboplatin)	5-HT ₃ + DEX
Gering	5-HT ₃ oder DEX oder DOP
Minimal	Keine Routine-Prophylaxe

5-HT₃ = Serotonin₃-Rezeptor-Antagonist
DEX = Dexamethason
NK₁ = Neurokinin₁-Rezeptor-Antagonist APREPITANT oder FOSAPREPITANT oder ROLAPITANT oder NEPA (Kombination von Netupitant und Palonosetron)
DOP = Dopamin-Rezeptor-Antagonist
 Hinweis: Ist bei AC-Chemotherapie kein NK₁-Rezeptor-Antagonist verfügbar, ist Palonosetron der zu bevorzugende 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist.

TAB. 7 Verzögerte Übelkeit und Erbrechen: Zusammenfassung	
Emesis-Risikoklasse	Antiemese
Hoch Nicht-AC	DEX oder (wenn APR 125 mg für akut: (MCP + DEX) oder APR + DEX)
Hoch AC	Nichts oder (wenn APR 125 mg für akut: DEX oder APR)
Carboplatin	Nichts oder (wenn APR 125 mg für akut: APR)
Oxaliplatin, oder Anthrazyklin oder Cyclophosphamid	DEX kann erwogen werden
Moderat (andere)	Keine Routine-Prophylaxe
Gering und Minimal	Keine Routine-Prophylaxe

DEX = Dexamethason
MCP = METOCLOPRAMID
APR = APREPITANT

tanzen sind in der Schweiz dafür zugelassen. Aprepitant und Netupitant oral und Fosaprepitant intravenös sind selektive NK₁-Rezeptor-Antagonisten mit hoher Affinität. Durch die Inhibition der Substanz-P1 wird hauptsächlich zentral, weniger peripher der emetogene Signalweg unterbrochen. NK₁-Rezeptor-Antagonisten werden gemäss den Empfehlungen in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason verabreicht. Zur Verfügung steht die fixe Kombination Netupitant mit Palonosetron. NK₁-Rezeptor-Antagonisten haben geringe Nebenwirkungen. Sie werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Zu beachtende Nebenwirkungen sind Fatigue (17%), Aufstossen (14%) und Schluckauf (4,5%). Es kann zu einem asymptomatischen Anstieg der Leberenzyme kommen.

Dexamethason (Tab. 4)

Kortikosteroide gehören zur Basismedikation. Sie sind vor allem wirksam in der Prophylaxe der verzögerten CINV. Den Leitlinien folgend sind sie bei allen Risikogruppen in Kombination oder als Monotherapie aufgeführt. Dexamethason wird über CYP3A4 metabolisiert. Da alle der zugelassenen NK₁-Rezeptor-Antagonisten moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, muss in der kombinierten Anwendung die Dosis von Dexamethason angepasst werden. Tritt bei einer vorgängigen Therapie keine CINV auf, so darf beim nachfolgenden Zyklus die Dosis von Dexamethason reduziert werden.

Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten

Meistverwendet ist Metoclopramid mit zentraler und peripherer Wirkung.

Dopaminantagonisten, Neuroleptika und Benzodiazepine werden als Reservemedikation bei Durchbrucherebrechen eingesetzt. Benzodiazepine sind in Ergänzung bei antizipatorischen CINV empfohlen.

Leitlinien zur primären Prophylaxe Nach MASCC/ESMO: Risikoadaptiertes Vorgehen

Wesentlich ist die Festlegung der antiemetischen Strategie für die akute und verzögerte Phase der CINV vor dem Therapiebeginn. Eine erst im Verlauf eingesetzte symptomorientierte Therapie ist nur bedingt wirksam.

Emetogenes Potenzial (Tab. 5)

Die Primärprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potential der geplanten Therapie. Bei Kombinationstherapien ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential wegweisend. Es entsteht kein additiver Effekt durch Hinzufügen weiterer Zytostatika. Es gibt eine Ausnahme: Die Kombination von Antrazyklinen und Cyclophosphamid im Therapieschema bei Patientinnen mit Mamma-Ca wird ebenfalls als hoch emetogen eingestuft, obwohl die Zytostatika einzeln je als moderat emetogen eingestuft werden.

Algorithmus der Risiko-adaptierten Vorgehensweise

Eine ausführliche Aufklärung der Patienten vor Behandlungsbeginn, die optimale medikamentöse Primärprophylaxe ab erstem Therapiezyklus, eine ausreichende Reservemedikation und gute Hydrierung sind die wichtigsten Elemente zur Vermeidung von CINV.

Der Algorithmus orientiert an den aktualisierten Leitlinien der MASCC/ESMO und ASCO (Tab. 6)

Dennoch tritt auch bei korrektem Einhalten der Leitlinien in ca. 20–30% der Patienten ein CI-Vomiting auf. Die Inzidenz von Übelkeit liegt mit ca. 40–50% höher. Bei unzureichender Wirksamkeit der Primärprophylaxe im ersten Therapiezyklus gelten für den Folgezyklus die Empfehlungen der nächsthöheren Risikostufe. Zur Behandlung der antizipatorischen CINV werden neben den Benzodiazepinen auch komplementäre Verfahren wirkungsvoll eingesetzt. Zu beachten ist, dass auch andere Ursachen zu Übelkeit und Erbrechen führen, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung (Hyperkalzämie, Hirnmetastasen, Opiate etc.). Daran muss gedacht werden, wenn kein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Tumorthherapie und dem Auftreten von Erbrechen besteht, oder bei länger andauernder Tumorthherapie solches neu auftritt.

Zusammenfassung

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CINV hängt vom emetogenen Potential des Zytostatikums ab und wird in vier Emesis Risikoklassen eingeteilt: hoch, moderat, gering und minimal. Das emetogene Potential eines Zytostatikums ist die Basis internationaler Leitlinien

zur Primärprophylaxe von CINV. Zu den wirksamsten Medikamenten gehören 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide. Eine Risiko adaptierte Primärprophylaxe gemäss den Leitlinien nach MASCC/ESMO und ASCO führt zu einer signifikanten Reduktion vor allem der akuten, weniger der verzögerten CINV: Übelkeit und Erbrechen wird bei 80% der Patienten unter hoch emetogener Therapie verhindert. Nur durch die prophylaktische antiemetische Therapie ist CINV vermeidbar. Die verzögerte Phase der CINV wird oft ungenügend erkannt. Eine Aufklärung der Patienten vor Behandlungsbeginn ist ein wichtiger Bestandteil in der Primärprophylaxe. Die schriftliche Erstellung und Aushändigung eines Medikamentenplanes ist angebracht.

Dr. med. Heidi S. Dazzi

Fachärztin FMH für Innere Medizin, Onkologie und Hämatologie
 MSC Palliative Medizin, Ärztliche Leitung
 Heimstrasse 1, 8953 Dietikon
 heidi.dazzi@tucare.ch

Interessenkonflikt: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Ziel der antiemetischen Therapie muss die bestmögliche Primärprophylaxe der CINV gemäss den internationalen Leitlinien (MASCC/ESMO und ASCO) sein. Damit wird die Prävalenz von CINV bei hochemetogenen Regimes auf ca. 25% gesenkt.
- ◆ Nur eine optimale Primärprophylaxe kann eine CINV vermeiden. Basierend auf den zeitlichen Verlauf einer CINV werden drei Entitäten unterschieden: Die akute Form tritt innerhalb der ersten 24 Stunden, die verzögerte CINV nach 1 bis 5 Tagen auf. Antizipatorisches Erbrechen ist Folge einer schlechten Erfahrung unter vorangegangener Therapie
- ◆ 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten sind hoch wirksam in der Prophylaxe der akuten CINV, NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide in der Prophylaxe der verzögerten CINV

Messages à retenir

- ◆ Le but de la thérapie anti-émétique doit être la meilleure prévention primaire des CINV, conformément aux directives internationales (MASCC/ESMO et ASCO). Par cela la prévalence des CINV a été abaissée dans des régimes hautement émétogènes à environ 25%
- ◆ Seule une prophylaxie primaire optimale peut prévenir les CINV. Sur la base de l'évolution temporelle des CINV trois entités peuvent être distinguées: La forme aiguë se produit dans les premières 24 heures, les CINV retardés après 1 à 5 jours. Des vomissements anticipatoires sont le résultat d'une mauvaise expérience avec la thérapie précédente
- ◆ Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ sont très efficaces dans la prévention des CINV aigus, les antagonistes des récepteurs NK₁ et les corticostéroïdes pour la prophylaxie des CINV retardés

Literatur:

MASCC/ESMO Antiemese Leitlinie 2016 © MASCC, Multinationale Association for Supportive Care in Cancer™

ASCO Guidelines

<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/supportive-care-and-treatment-related-issues>

Review Article

Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Rudolph M. Navari, M.D., Ph.D., and Matti Aapro, M.D.

N Engl J Med 2016; 374:1356-1367 April 7, 2016 DOI: 10.1056/NEJMra1515442

Ann Oncol. 2012 Aug;23(8):1986-92. Epub 2012 Mar 6.

The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER).

Aapro M1, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, Ma L, Burke T, Gu A, Gascon P, Roila F; PEER investigators.

Onkopedia Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentöser-Tumortherapie>