

# Antiemetische Prophylaxe gemäß MASCC und ASCO Guidelines

K. Jordan, C. Bokemeyer, C. Langebrake, H. Link

## 1. Einleitung

Nach wie vor zählen Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie zu den gefürchteten Nebenwirkungen für den Patienten. Mit der Einführung der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zu Beginn der 90er Jahre und des Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten im Jahr 2003 stehen nunmehr ausgesprochen potente Antiemetika zur Verfügung. Selbst bei cisplatinhaltigen Chemotherapien können derzeit durch die kombinierte antiemetische Therapie Übelkeit und Erbrechen bei bis zu 70-90 % der Patienten verhindert werden[1].

## 2. Definitionen

Die Einteilung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen erfolgt nach zeitlichen Gesichtspunkten in 3 Formen. In klinischen Alltag spielen das akute und verzögerte Erbrechen die Hauptrolle.

### Akutes Erbrechen/Übelkeit:

- innerhalb der ersten 24 h nach Chemotherapie auftretend
- hauptsächlich durch Serotonin-Freisetzung aus enterochromaffinen Zellen vermittelt

### Verzögertes Erbrechen/Übelkeit:

- nach 24h bis 5 Tagen nach Chemotherapie auftretend
- hauptsächlich durch Substanz-P-Vermittlung

### Antizipatorisches Erbrechen/Übelkeit:

- Auftreten erst nach erfolgter Chemotherapie möglich
- Folge klassischer Konditionierung nach vorausgegangener Übelkeit und Erbrechen
- medikamentös nicht gut behandelbar

## 3. Risikofaktoren

Das emetogene Potential der Chemotherapie gilt als Hauptrisikofaktor für das Zytostatika-induzierte Erbrechen. Die Einteilung der einzelnen Chemotherapeutika erfolgt in 4 Risikoklassen (*Tabelle 1 und 2*). Die Kenntnis dieser Risikoklassen ist insofern von wesentlicher Bedeutung, als sich die antiemetische Prophylaxe danach ausrichtet. Bei der Kombination von z.B. zwei gering emetogenen Chemotherapeutika bleibt das Emesis-Risiko gering. Es ergibt sich kein additiver Effekt [2, 3].

Als patientenbezogene Risikofaktoren für Erbrechen gelten: regelmäßiger geringer Alkoholgenuss (schwerer Alkoholabusus ist eher protektiv), weibliches Geschlecht, Alter < 35 Jahre, vorbestehende Reisekrankheit und vorausgegangene Chemotherapie sowie vorbestehende Übelkeit.

## 4. Therapiestrategien

Festlegung des emetogenen Potenzials der Chemotherapie (*Tabelle 1 und 2*). Das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial zählt, es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika.

Immer prophylaktische Antiemetikagabe vor Start der Chemotherapie entsprechend dem emetogenen Potenzial der Chemotherapie (Tab. 3), auch in der verzögerten Phase. Die orale Gabe der Antiemetika ist der i.v. Gabe ebenbürtig. Die 1x tägliche Gabe der Antiemetika ist ausreichend.

**Tabelle 1: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter Zytostatika**

<b>Hoch</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90%)	
Carmustin, BCNU	Lomustin
Cisplatin	Mechlorethamin
Cyclophosphamid (> 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Pentostatin
Dacarbazin, DTIC	Streptozotocin
Dactinomycin, Actinomycin D	
<b>Moderat</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 30-90%)	
Altretamin	Ifosfamid
Carboplatin	Irinotecan
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Melphalan i.v.
Cytarabin (> 1 g/m <sup>2</sup> )	Mitoxantron (> 12 mg/m <sup>2</sup> )
Daunorubicin	Oxaliplatin
Doxorubicin	Treosulfan
Epirubicin	Trabectedin
Idarubicin	
<b>Gering</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 10-30%)	
Asparaginase	Mitoxantron (< 12 mg/m <sup>2</sup> )
Bortezomib	Paclitaxel
Cetuximab	Pegasparaginase
Cytarabine (< 1g/m <sup>2</sup> )	Pemetrexed
Docetaxel	Teniposid
Etoposid i.v.	Thiopeta
5-Fluorouracil	Topotecan
Gemcitabin	Trastuzumab
Methotrexat (> 100 mg/m <sup>2</sup> )	
<b>Minimal</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10%)	
Bleomycin	α-, β-, γ- Interferone
Bevacizumab	Mercaptopurine
Busulfan	Methotrexat (< 100 mg/m <sup>2</sup> )
Chlorambucil	Thioguanin
Cladribine	Vinblastin
Cytarabin (< 100 mg/m <sup>2</sup> )	Vincristin
Fludarabin	Vinorelbin
Hormone	
Hydroxyurea	

**Tabelle 2: Emetogenes Potenzial oral applizierter Zytostatika\***

<b>Hoch</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90%)	
Hexamethylmelamin	Procarbazin
<b>Moderat</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 30-90%)	
Cyclophosphamid	Temozolomid
Etoposid	Vinorelbin
Imatinib	
<b>Gering</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 10-30%)	
Capecitabin	Fludarabin
<b>Minimal</b> (Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10%)	
Chlorambucil	Melphalan
Erlotinib	Methotrexat
Gefitinib	Sorafenib
Hydroxyurea	Sunitinib
L-Phenylalanine Mustard	6-Thioguanin

\*Bei den oral applizierten Zytostatika kann die antiemetische Prophylaxe mitunter von dem in Tabelle 3 angegebenen Schema abweichen und muss individualisiert werden.

**Tabelle 3: Antiemetische Prophylaxe am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2 bis 4 (verzögerte Phase), modifiziert nach den ASCO/ MASCC Guidelines [2, 3]**

Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
Hoch	5-HT3-Rezeptor Antagonist (5 HT3 RA): Granisetron; 2 mg p.o. /1mg i.v. Ondansetron; 16-24 mg p.o./8 mg i.v. Tropisetron; 5 mg p.o. /i.v. Dolasetron; 200 mg p.o./ 100 mg i.v. Palonosetron; 0,25 mg i.v. + Steroid Dexamethason; 12 mg p.o /i.v. + Neurokinin1 Rezeptor Antagonist Aprepitant; 125 mg p.o.	Steroid Dexamethason; 8 mg p.o/i.v. für 3 Tage + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist Aprepitant; 80 mg p.o. für 2 Tage
Moderat	1. Bei Anthrazyklin- / Cyclophosphamid (AC) - basierten Chemotherapien  wie bei hoch emetogener Chemotherapie  2. andere Chemotherapien: 5-HT3-Rezeptor Antagonist (Dosis s.o.) + Steroid Dexamethason; 8 mg p.o/ i.v.	1. Bei Anthrazyklin- / Cyclophosphamid (AC) - basierten Chemotherapien  Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist Aprepitant, 80 mg p.o. für 2 Tage + Steroid Dexamethason, 8 mg p.o/ i.v. für 2 Tage (nicht Bestandteil der ASCO/MASCC Guidelines)  2. andere Chemotherapien: Steroid Dexamethason, 8 mg p.o /i.v. für 2 Tage oder alternativ (nicht 1. Wahl) 5-HT3-Rezeptor Antagonist, (Dosis s.o.) oder alternativ (nicht Bestandteil der ASCO/MASCC Guidelines) Metoclopramid 3-4x tgl. 30-40 Trpf.
Gering	Steroid Dexamethason; 8 mg p.o/ i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

ASCO Empfehlungsgrade: akut hoch: IA, verzögert hoch: IIA/ akut moderat (AC-basiert): IIA, verzögert moderat (AC-basiert): II A/ akut moderat (andere): IA, verzögert moderat (andere): II A für Dexamethason, IIB für 5 HT3 RA/ akut gering: III, IVD/ akut minimal: VD

#### 4.1. Vorgehen bei Mehrtages-Cisplatin-Chemotherapie:

Prophylaxe an den Tagen der Cisplatintherapie (akute Phase): 5 HT3 RA + Steroid  
 Prophylaxe 2-3 Tage nach Ende der Chemotherapie (verzögerte Phase): Steroid (ASCO Empfehlungsgrad: IIA). Die zusätzliche Gabe von Aprepitant kann erwogen werden.

#### 4.2 Vorgehen bei Hochdosis-Chemotherapie:

Prophylaxe an den Tagen der Hochdosischemotherapie (akute Phase): 5 HT3 RA + Steroid  
 Prophylaxe 2-3 Tage nach Ende der Hochdosischemotherapie (verzögerte Phase): Steroid  
 Die zusätzliche Gabe von Aprepitant kann erwogen werden. (ASCO Empfehlungsgrad: nicht verfügbar)

### 4.3 Bei Therapieversagen – zusätzliche Möglichkeiten

(erneute Gabe bereits applizierter Antiemetika ist wenig Erfolg versprechend):

- Metoclopramid (z.B. Paspertin®) 20-40 mg po alle 4-6 Stunden (z.B. 4 x 30 Trpf.) oder 1 A (1 A= 10 mg) i.v.
- Olanzapin (Zyprexa®) 1x 5-10 mg
- Benzodiazepine: Lorazepam 1-2 x 1 mg; Alprazolam 0,25 -1,0mg
- Haloperidol (z.B. Haldol®) 1-2 mg po alle 8-12 Stunden (z.B. 1-2x 20 Trpf.) oder ¼ - ½ A (1 A= 5 mg) als Kurzinfusion
- Promethazin (z.B. Atosil®) 1-3 x 20 Trpf. oder ½ A (1 A= 50 mg) als Kurzinfusion
- Diphenhydramin (Hersteller-abhängig)
- Dronabinol 5-10 mg p.o. alle 3-6 Stunden (maximale empfohlene Tagesdosis 50 mg)

### 4.4 Besonderheiten bei Kindern

- Trotz des hohen Anteils von Kindern, die in Studien behandelt werden, gibt es nur wenige systematische Studien mit Antiemetika bei Kindern
- Hohes/Moderates Risiko: 5-HT3-RA plus Steroid
- Aufgrund anderer pharmakokinetischer Parameter werden bei Kindern höhere gewichtsbasierte Dosen der 5-HT3-RA empfohlen als bei Erwachsenen. In Deutschland zugelassen für Kinder ab 2 Jahren sind Ondansetron, Granisetron und Tropisetron.
- Wegen der hohen Inzidenz an extrapyramidalen Nebenwirkungen sollten hohe Dosen von Metoclopramid bei Kindern mit Vorsicht angewendet werden. Für die Anwendung von Aprepitant bei Kindern unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor.
- Weitere Informationen unter: [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de), [www.asco.org](http://www.asco.org) und [www.mascc.org](http://www.mascc.org).

## 5. Medikamente: Antiemetika

Die wichtigsten Substanzklassen sind die 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, die Steroide und der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist [4]. Substituierte Benzamide wie z.B. Metoclopramid haben an Bedeutung verloren.

### 5.1 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten

Die 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten (s. Tabelle 3) haben die antiemetische Therapie zu Beginn der 90er Jahre förmlich revolutioniert. Sie sind für die Prophylaxe des akuten Erbrechens bei moderat und hoch emetogenen Chemotherapien indiziert. In der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist ihr Stellenwert sehr gering [5]. Bei Einsatz der 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten sollten einige „Grundregeln“ beachtet werden, um eine maximale Wirkung und Kosten-Nutzen-Relation zu erzielen [2]:

- geringste wirksame Dosis ist ausreichend – bei Blockade aller Rezeptoren führt eine Dosissteigerung nicht zu einer zusätzlichen Wirkung.
- tägliche Einmalgabe ist ausreichend – zahlreiche randomisierte Studien zeigten eine Vergleichbarkeit von Einmal- und Mehrfachgabe.
- orale Gabe ist der intravenösen Gabe gleichwertig bei guter oraler Bioverfügbarkeit (50-80%).

### 5.2 Steroide

Der antiemetische Wirkmechanismus der Steroide ist nicht detailliert bekannt. Dennoch gelten sie bei fehlenden Kontraindikationen als fester Bestandteil jeder antiemetischen Prophylaxe [6]. Steroide werden sowohl für die Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens eingesetzt (s. Tabelle 3).

### 5.3 Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist

Aprepitant ist derzeit der einzige zugelassene Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist, der für die Prophylaxe der Emesis bei cisplatinhaltiger Chemotherapie und moderat emetogener Chemotherapie zugelassen ist (s. Tabelle 3) [1, 7, 8]. Studien zufolge kann durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant das Auftreten von akutem und besonders verzögertem

Erbrechen in bis zu 20% der Fälle bei hoch emetogenen Chemotherapien gesenkt werden[1]. Da Aprepitant ein moderater Hemmer von CYP3A4 ist, sollte die Dexamethason-Dosis entsprechend reduziert werden (die angegebenen Dexamethason Dosierungen in der Tabelle sind bereits angepasst). Für die theoretische Überlegung, dass es zu Interaktionen mit Chemotherapeutika kommen könnte, liegt bisher keine klinische Evidenz vor [9].

#### 5.4 Weitere Antiemetika

**Metoclopramid:** Die Indikation für den Einsatz von Metoclopramid besteht nur noch als „Rescue-Medikation“ bei Therapieversagern. Üblicherweise werden 3-4 x tgl. 30-40 Trpf. (8-10 mg) Metoclopramid gegeben. Der first-line Einsatz zur Prophylaxe des akuten Erbrechens wird heute nicht mehr empfohlen.

**Neuroleptika:** Der antiemetische Effekt der Neuroleptika (z.B. Haloperidol, Promethazin) ist wesentlich geringer ausgeprägt als bei Metoclopramid. Wie auch bei den Benzodiazepinen steht eher die gewünschte psychische Distanzierung im Vordergrund dieser Therapie. Mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin wurden in aktuelleren Studien sehr gute Ergebnisse erzielt [10].

**Benzodiazepine:** Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Diazepam) haben keine primäre antiemetische Wirkung. Allerdings sollte diese Substanzgruppe nicht unterschätzt werden, da sie durch ihre anxiolytische Wirkung und ihren sedierenden Effekt insbesondere beim antizipatorischen Erbrechen und beim unstillbaren Erbrechen sehr wirkungsvoll sein kann.

**Antihistaminika:** Obwohl sie häufig verwendet werden, konnte für Antihistaminika nie eine antiemetische Aktivität beim chemotherapiebedingten Erbrechen nachgewiesen werden. Wirkung zeigen Antihistaminika bei labyrinthär ausgelöstem Schwindel. Da z.B. Dimenhydrinat extrapyramidale Störungen verhindern kann, wurde es früher als Adjuvans in Kombination mit Metoclopramid eingesetzt.

#### Literatur

1. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-4119.
2. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
3. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-28.
4. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 1143-1150.
5. Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1289-1294.
6. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 233-240.
7. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090-3098.
8. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822-2830.

9. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ et al. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006.
10. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Sr. et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1285-1291.