

# Die antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie

## Übersicht und Erläuterung aktueller Guidelines

Mehrere onkologische Fachgesellschaften geben regelmässig aktualisierte Guidelines zur Antiemese heraus, deren Empfehlungen nicht deckungsgleich sind. Dieser Artikel resümiert und erläutert die aktuelle Datenlage zur antiemetischen Prophylaxe und gibt eine praktische Übersicht über die geltenden Konsensusempfehlungen.

STEFAN GREUTER, ROGER VON MOOS



Stefan Greuter

### Einleitung

Trotz relevanter Fortschritte in den letzten 20 Jahren sind Übelkeit und Erbrechen belastende Nebenwirkungen der Chemotherapien. Die Symptome werden entweder durch die Chemotherapie selbst oder aber durch sekundäre Ursachen wie Dyspepsie, Obstipation oder metabolische Störungen ausgelöst. Da das Chemotherapie-induzierte Erbrechen eine Ausschlussdiagnose darstellt, müssen sekundäre Ursachen vor der Anpassung der antiemetischen Prophylaxe zwingend ausgeschlossen werden.

### Formen von Nausea und Emesis

Chemotherapie-induzierte Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Emesis) (= CINE) werden in drei Arten unterteilt: die *akute, verzögerte und antizipatorische Form*. Die akute Form tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie auf und wird hauptsächlich durch eine Serotoninfreisetzung verursacht. Die verzögerte Form entwickelt sich 1 bis 5 Tage nach der Chemotherapie, unter anderem durch den Einfluss der Substanz P. Die antizipatorische Form kann sich erst nach erfolgter CINE infolge klassischer Konditionierung bilden.

### Emetogenität der Chemotherapie

Neben der Dosierung sowie der Applikationsform und -geschwindigkeit wird das emetogene Risiko einer Chemotherapie hauptsächlich durch das emetogene Potenzial der Zytostatika selbst bestimmt. Entsprechend werden die verschiedenen Chemotherapeutika in vier Risikoklassen eingeteilt: *hoch emetogen, moderat emetogen, niedrig emetogen und minimal emetogen (Tabelle 1)*. Bei Kombinationschemotherapien ist für die Festlegung der Emesisprophylaxe das chemotherapeutische Agens mit dem höchsten emetogenen Potenzial massgebend.

Weiter können patientenbezogene Risikofaktoren – wie Alter unter 50 Jahre, weibliches Geschlecht, Übelkeit während einer vorausgegangenen Schwangerschaft, vorbestehende Reisekrankheit, ängstliche Persönlichkeitsstruktur sowie regelmässiger geringer Alkoholgenuss – das Auftreten von CINE verstärken.

### Evidenz und Guidelines zur Antiemese

Verschiedene onkologische Organisationen veröffentlichen regelmässig antiemetische Guidelines (1–4). Aufgrund unterschiedlicher Interpretation der Datenlage sind diese Empfehlungen nicht ganz deckungsgleich. Im Gegensatz zur hoch emetogenen Chemotherapie ist die Datenlage bei der moderat emetogenen Chemotherapie nicht klar. Für niedrig und minimal emetogene Chemotherapien existieren praktisch keine Studienresultate. Die vorliegende Publikation soll eine kurze Übersicht über die aktuelle Datenlage zur antiemetischen Prophylaxe geben. Eine vereinfachte und praktische Übersicht der Konsensusempfehlungen ist in *Tabelle 2* zusammengestellt.

Grundsätzlich kommen in der antiemetischen Prophylaxe drei Substanzgruppen zum Einsatz:

- ▲ Glukokortikoide (die meisten Daten liegen für Dexamethason vor)
- ▲ 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Setrone) und
- ▲ NK<sub>1</sub>-Antagonisten.

Dopaminantagonisten, Neuroleptika und Benzodiazepine werden vor allem bei Durchbruchsymptomen eingesetzt.

Die antiemetische Prophylaxe wird generell vor der Chemotherapie gestartet. Orale Applikationen sind gleich wirksam, sicher und oft preiswerter als parenterale Applikationsformen. Für *Setrone* gelten zudem folgende Grundregeln:

Tabelle 1: **Chemotherapeutika: vier Risikoklassen**

Risikoklasse	HEC	MEC	LEC	MiniEC
intravenös	Carmustin, BCNU	Altretamin	5-Fluorouracil	Bevacizumab
	Cisplatin ( $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ )	Azacitidin	Alemtuzumab	Bleomycin
	Cyclophosphamid ( $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ )	Bendamustin	Asparaginase	Busulfan
	Dacarbazin, DTIC	Carboplatin	Bortezomib	Chlorambucil
	Dactinomycin, Actinomycin D	Clofarabin	Catumaxumab	Cladribin
	Lomustin	Cyclophosphamid ( $< 1500 \text{ mg/m}^2$ )	Cetuximab	Cytarabin ( $< 100 \text{ mg/m}^2$ )
	Mechlorethamin	Cytarabin ( $> 1000 \text{ mg/m}^2$ )	Cytarabin ( $< 1000 \text{ mg/m}^2$ )	Fludarabin
	Pentostatin	Daunorubicin	Docetaxel	Hormone
	Streptozotocin	Doxorubicin, Adrimycin,	liposomales Doxorubicin HCl	Hydroxyurea
		Atriblastin	Etoposid	Interferone
		Epirubicin	Fludarabin	Mercaptopurin
		Idarubicin	Gemcitabin	Methotrexat ( $< 100 \text{ mg/m}^2$ )
		Ifosfamid	Ixabepilon	Thioguanin
		Irinotecan	Methotrexat ( $> 100 \text{ mg/m}^2$ )	Vinblastin
		Melphalan	Mitomycin	Vincristin
		Mitoxantron ( $> 12 \text{ mg/m}^2$ )	Mitoxantron ( $< 12 \text{ mg/m}^2$ )	Vinorelbin
		Oxaliplatin	Paclitaxel	
		Trabectedin	Panitumumab	
		Treosulfan	Pegasparaginase	
	oral	Hexamethylmelamin	Cyclophosphamid	Capecitabin
Procarbazin		Imatinib	Etoposid	Chlorambucil
		Temozolomid	Everolimus	Erlotinib
		Vinorelbin	Lapatinib	Gefitinib
			Lenalidomid	Hydroxyurea
			Sunitinib	L-Phenylalanine mustard
			Tegafur Uracil	Melphalan
			Thalidomid	Methotrexat
				Sorafenib

HEC: hoch emetogene Chemotherapie; MEC: moderat emetogene Chemotherapie; LEC: (low) niedrig emetogene Chemotherapie; MiniEC: minimal emetogene Chemotherapie.

1. Die tiefste getestete, voll effektive Dosis ist einzusetzen.
2. Die Einzeldosis vor der Chemotherapie genügt.
3. Die Nebenwirkungen der Präparate sind vergleichbar.

**Vorgehen bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC)**

Eine Dreierkombination mit Aprepitant (Emend®), Ondansetron (Zofran®) und Dexamethason bewirkte in mehreren Phase-III-Studien einen besseren Schutz vor Erbrechen als der jeweilige Kontrollarm (5–7). Die intravenöse Applikation Fosaprepitant (Ivemend®, 115 mg) an Tag 1 ist bioäquivalent zu Aprepitant 125 mg (8). Das Dexamethason wird aufgrund pharmakokinetischer Daten an Tag 1 mit 12 mg, an den Tagen 2 bis 4 mit 8 mg dosiert. Kann Aprepitant wegen

Nebenwirkungen (z.B. Singultus) nicht eingesetzt werden, beträgt an Tag 1 die empfohlene Dexamethasondosis 20 mg (9). Eine Zweierkombination ohne Aprepitant, aber mit Palonosetron (Aloxi®) ist einer Dreierkombination mit Aprepitant unterlegen (10). Darüber hinaus erwies sich ein eintägiges Aprepitantregime (125 mg) gegenüber dem standardmässigen, dreitägigen Regime (125 mg – 80 mg – 80 mg) in Hinblick auf die antiemetische Potenz als vergleichbar gut wirksam. Daten mit dem neuen – aber vom Markt zurückgezogenen – NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Casopitant bestätigten diese Beobachtung (11).

**Vorgehen bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC)**

Wie bei der hoch emetogenen Chemotherapie bildet eine Dexamethason-Se-

tron-Kombination das Rückgrat der antiemetischen Prophylaxe bei moderat emetogener Chemotherapie. Die einzige Ausnahme existiert für anthrazyklin-/cyclophosphamidhaltige Chemotherapien bei Brustkrebspatientinnen, bei denen die Zugabe von Aprepitant empfohlen wird (12). Der primäre Einsatz von Aprepitant bei anderen moderat emetogenen Chemotherapien kann aufgrund ungenügender Datenlage noch nicht empfohlen werden (1). Bei den Studien mit Aprepitant mit moderat emetogener Chemotherapie wurde zur Prophylaxe von verzögerter Nausea/Emesis an den Tagen 2 bis 3 Ondansetron alleine verabreicht (ein zugelassener Standard zur Zeit der Studienkonzeption). Ob die Resultate mit Dexamethason anstelle von Ondansetron noch verbessert werden könnten, bleibt ungewiss. Wird Dexamethason mit

Tabelle 2: **Empfohlene antiemetische Prophylaxe**

	<b>HEC (und AC<sup>§</sup>)</b>	<b>MEC</b>	<b>LEC</b>	<b>MiniEC</b>
Aprepitant (Fosaprepitant)	Tag 1: 125 mg (115 mg) Tage 2 bis 3: 80 mg	-	-	-
Setron	Tag 1: - Dolasetron 100 mg p.o./i.v. - Granisetron 2 mg p.o./1 mg i.v. - Ondansetron 24 mg p.o./8 mg i.v. - Palonosetron 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. - Tropisetron 5 mg p.o./i.v.	Tag 1: analog HEC, mit Ausnahme von: - Ondansetron 16 mg p.o.	-	-
Dexamethason	Tag 1: 12 mg <sup>#</sup> Tage 2 bis 4: 8 mg <sup>#</sup>	Tag 1 bis 3: 8 mg	Tag 1: 8 mg (oder Setron, oder Metoclopramid)	-

**HEC: hoch emetogene Chemotherapie; MEC: moderat emetogene Chemotherapie; LEC: (low) niedrig emetogene Chemotherapie; MiniEC: minimal emetogene Chemotherapie; AC: Anthrazyklin-Cyclophosphamid.**

<sup>§</sup> Alternative: Ondansetron 2 x 8 mg an den Tagen 2 bis 3 anstelle von Dexamethason (analog Warr et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2822).

<sup>#</sup> Alternative falls kein Aprepitant: Dexamethason 20 mg (Tag 1), 2x 8 mg (Tage 2 bis 4).

Tabelle 3: **Therapie von Durchbruchsymptomen**

<b>Erste Wahl</b>	<b>Zweite Wahl</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Dopaminantagonist (verzögerte Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4-6 x Metoclopramid 10-20 mg p.o./i.v.<sup>§</sup></li> <li>● 3-4 x Domperidon 10-20 mg p.o.</li> </ul> </li> <li>▲ Steroid (verzögerte Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dexamethason 12 mg p.o./i.v.</li> </ul> </li> <li>▲ Neuroleptikum (akute + verzögerte Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4-6 x Haloperidol 1-2 mg p.o.</li> <li>● 2 x Olanzapin 2,5-5 mg p.o.</li> <li>● 4-6 x Chlorpromazin 10 mg p.o./i.v.</li> <li>● 6 x Promazin 12,5-25 mg p.o./i.v.</li> </ul> </li> <li>▲ Benzodiazepin (antizipatorische Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4-6x Lorazepam 0,5-2 mg p.o.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Benzodiazepin (akute Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Midazolam 0,04 mg/kg während Chemotherapie (~4 h) i.v.</li> </ul> </li> <li>▲ Cannabinoid (akute Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4-8 x Tetrahydrocannabinol 5-10 mg p.o.</li> <li>● 2 x Nabilon 1-2 mg p.o.</li> </ul> </li> <li>▲ Serotonin-Antagonist (verzögerte Nausea/Emesis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dolasetron 100 mg p.o./i.v.</li> <li>● Granisetron 1-2 mg p.o., 0,01 mg/kg i.v.</li> <li>● Ondansetron 16 mg p.o., 8 mg i.v.</li> <li>● Tropisetron 5 mg p.o./i.v.</li> </ul> </li> </ul>

§ in Ausnahmesituationen bis 4-6 x 40 mg

einem Setron kombiniert, scheinen gemäss einer italienischen Studie 8 mg Dexamethason an Tag 1 bei moderat emetogener Chemotherapie zu genügen (13). Die optimale Dauer der Dexamethasontherapie ist unklar. Diese wird jedoch bis zum Abklingen der späten Symptome (meist 3 Tage) empfohlen. Eine mehrtägige Setrongabe ist nicht wirksamer als die alleinige Gabe am Chemotherapietag (14). Vielmehr werden durch eine mehrfache Gabe die Nebenwirkungen wie Obstipation und Kopfschmerzen verstärkt. Dolasetron (Anzemet®), Granisetron (Kytril®), Ondansetron, und Tropisetron (Navoban®) sind (möglicherweise mit der Ausnahme von Granisetron vs. Tropisetron) vergleichbar gut wirksam (15). Das in der Metaanalyse noch nicht berücksichtigte Palonosetron wirkt bei akuter Nausea/Emesis nicht besser als die anderen Setrone. Ob es jedoch in der verzögerten Phase überlegen ist, ist

unklar. Denn Palonosetron wurde in den Zulassungsstudien jeweils gegenüber einem schwächeren, nicht standardisierten Kontrollarm verglichen (16, 17). Die häufig zitierte Studie von Saito (18) wurde bei hoch emetogener Chemotherapie durchgeführt, weshalb die Resultate nicht auf moderat emetogene Chemotherapien extrapoliert werden dürfen. Hingegen vermochte Palonosetron zu zeigen, dass die Dexamethasongaben bei gleichbleibenden Prophylaxewerten reduziert werden können (19).

**Vorgehen bei niedrig (LEC) und minimal emetogener Chemotherapie (MiniEC)**

Für Patienten, die mit niedrig oder minimal emetogener Chemotherapie behandelt werden, existieren keine harten Fakten bezüglich Emesisprophylaxe. Gleichwohl wird bei niedrig emetogener Chemotherapie eine eintägige Prophylaxe

mit Dexamethason, einem Setron oder einem Dopaminantagonisten empfohlen (1). Patienten unter minimal emetogener Chemotherapie wird routinemässig keine Prophylaxe angeboten.

**Spezialfälle**

Die Datenlage bei mehrtägigen Chemotherapien und Hochdosis-Chemotherapien ist unzureichend. Generell wird eine Dexamethason-Setron-Kombination pro Chemotherapietag sowie Dexamethason zur Prophylaxe gegen verzögertes Erbrechen empfohlen (1). Bei mehrtägigen Chemotherapien ist aufgrund der verlängerten Halbwertszeit der Einsatz von Palonosetron (z.B. Tag 1, 3 und 5) sinnvoll und sicher (20). Die optimale Dosierung von Dexamethason und die Rolle von Aprepitant bleiben undefiniert. Antiemetika wirken am effektivsten in der Prophylaxe. Durchbruchnausea oder -emesis sind viel schwieriger zu kontrol-

lieren, weshalb grundsätzlich bereits initial eine optimale antiemetische Prophylaxe eingesetzt werden sollte. Generell wird bei refraktärer Nausea/Emesis die Zugabe einer weiteren Substanzgruppe wie ein Dopaminantagonist, Benzodiazepin oder Neuroleptikum empfohlen (1). Beim nächsten Chemotherapiezyklus wird die nächsthöhere Prophylaxestufe verabreicht.

Das antizipatorische Erbrechen korreliert mit der Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen. Es tritt unter moderner antiemetischer Prophylaxe nur noch selten auf. Die Behandlung eines antizipatorischen Erbrechens ist schwierig. Verschiedene Verhaltenstherapien sowie Benzodiazepine scheinen günstig zu wirken.

### Fazit und Aussicht

Trotz zahlreicher Studien ist die Datenlage zur antiemetischen Prophylaxe bei Chemotherapie nicht immer eindeutig. Die Empfehlungen der verschiedenen onkologischen Organisationen unterscheiden sich aufgrund unterschiedlicher Auslegung der Daten in mehreren Punkten. Gegenstand aktueller Diskussionen bleiben die Rollen von Palonosetron und Aprepitant bei moderat emetogener Chemotherapie.

Stand früher das Chemotherapie-assoziierte Erbrechen als Problem im Vordergrund, stellt in der heutigen Ära moderner antiemetischer Therapieregime das Auftreten einer persistierenden Übelkeit ohne Erbrechen ein häufigeres Problem dar. Im Gegensatz zum Erbrechen (Anzahl Emesisepisoden pro Zeitraum) verlangt das subjektive Symptom Übelkeit nach neuen Messgrößen und Definitionen. Auch ist die Definition der kompletten Remission (no vomiting and no use of rescue medication) nicht mehr zeitgemäss.

Ungenügend sind weiterhin die Studienlagen bei mehrtägigen Chemotherapien, Hochdosis-Chemotherapien und Durchbruchbeschwerden. Inwieweit hier neue Substanzen (wie z.B. Ingwer) oder alte Substanzen in neuen Kombinationen (z.B. Viererkombinationen) sich durchsetzen werden, muss die Zukunft zeigen. ▲

**Dr. med. Stefan Greuter**  
(Korrespondenzadresse)  
Abteilung Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital Graubünden  
7000 Chur  
E-Mail: stefan.greuter@ksgr.ch

**Dr. med. Roger von Moos**  
Abteilung Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital Graubünden  
7000 Chur

#### Quellen:

1. Roila F, et al.: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia Multinational Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010. In press.
2. Herrstedt J, Roila F.: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl4): iv156.
3. <http://www.nccn.org>
4. Kris MG, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932.
5. Hesketh PJ, 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.
6. Poli-Bigelli S, 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.
7. Schmoll HJ, et al.: Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000.
8. Lasseter KC, et al.: Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834.
9. Italian Group for Antiemetic Research: Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2937.
10. Herrington JD, et al.: Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2008; 112: 2080.

11. Grunberg SM, et al.: Efficacy and safety of capositant mesylate, a neurokinin-1 receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 549.

12. Warr DG, 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.

13. Italian Group for Antiemetic Research: Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725.

14. 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.

15. Jordan K, et al.: A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1023.

16. Gralla R, et al.: Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570.

17. Eisenberg P, et al.: Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473.

18. Saito M, et al.: Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115.

19. Aapro M, et al.: Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1083.

20. Einhorn LH, et al.: Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1293.