

Bei akutem, verzögertem oder antizipatorischem Erbrechen

Antiemetische Strategie bei onkologischen Systemtherapien

Übelkeit und Erbrechen, welche in Zusammenhang mit einer Chemotherapie auftreten (CINV=Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting) galten vor 30 Jahren als die am meisten gefürchtete Nebenwirkung. Von Bedeutung sind die Unterschiede zwischen akutem (24 Stunden), verzögertem (5 bis 7 Tage) und antizipatorischem Erbrechen (Aufreten vor der Gabe einer nächsten Chemotherapie bei vorgängigem CINV) wegen verschiedener pathophysiologischer Mechanismen, welche eine gute oder fehlende Effektivität der verfügbaren antiemetischen Therapien erklären.



Dr. med. Geoffrey Delmore
Frauenfeld

Les nausées et les vomissements, qui surviennent en conjonction avec une chimiothérapie (CINV=Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting) étaient les effets secondaires les plus redoutés il y a 30 ans. D'importance sont les différences entre vomissement aigu (24 heures), en retard (5–7 jours) et des vomissements d'anticipation (survenant avant la prochaine dose de la chimiothérapie avec CINV précédent) en raison de divers mécanismes pathophysiologiques qui expliquent efficacité bonne ou manquante de la thérapie antiémétique disponible.

Die Art der Systemtherapie (Arznei, Dosis, Verabreichungsart) einerseits und individuelle Risikofaktoren (jugendliches Alter, weibliches Geschlecht, CINV in der Anamnese sowie fehlender/geringer Alkoholkonsum) andererseits sind Facetten der Emetogenität [1]. Dies sollte zum differenzierten Einsatz antiemetischer Strategien führen. CINV wird speziell in der verzögerten Phase von der Ärzteschaft und Pflege unterschätzt [2].

In den letzten Jahrzehnten konnte die Kontrolle von CINV in der Akutphase dramatisch verbessert werden. Interessanterweise wurde das weiterhin umstrittene Cannabis in den Siebzigerjahren fast zufällig als antiemetisch wirksam gegen CINV entdeckt: Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in einer Dosis von mindestens 15 mg war gegenüber Placebo deutlich wirksamer [3]; das Nebenwirkungsprofil wurde als „akzeptabel“ beschrieben.

Dopamin-Rezeptorantagonisten

Dopamin-Rezeptorantagonisten (meist Metoclopramid) in hohen Dosen galten ab 1980 über mehrere Jahre als (nebenwirkungsreicher) Standard. Aktuell wird Metoclopramid – obwohl hoch dosiert sehr effektiv – auf Grund der zentralnervösen Nebenwirkungen (Dystonie, extrapyramidale Reaktion) nur in speziellen Situationen für die CINV-Prophylaxe eingesetzt. Metoclopramid hat derzeit allenfalls als Rescuemedikation eine Bedeutung. Gelegentlich wird die Arznei konventionell dosiert in der verzögerten CINV-Phase verschrieben, wobei bezüglich Wirksamkeit spärliche Daten vorliegen. Haloperidol hat mit seiner anxiolytischen Wirkung eine antiemetische Bedeutung beim Vorliegen einer antizipatorischen Komponente [4].

nach: Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2011

TAB. 1 MASCC/ESMO Leitlinien für die antiemetische Prophylaxe und Therapie 2011		
Einstufungen der Zytostatika-Substanzen in die Emesis-Risikogruppen		
hoch	Cisplatin Mechlorethamin Streptozocin Cyclophosphamid >1500 mg/m ² Carmustin Dacarbazin	
moderat	Oxaliplatin Cytarabin >1000 mg/m ² Carboplatin Ifosfamid Cyclophosphamid <1500 mg/m ² Azacitidin Alemtuzumab	Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan Bendamustin Clofarabin

nach: Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2011

TAB. 2 MASCC/ESMO Leitlinien für die antiemetische Prophylaxe und Therapie 2011		
Komitee I (5/5): Einstufungen der Zytostatika-Substanzen in die Emesis-Risikogruppen – orale Therapie		
hoch	Hexamethylmelamin Procarbazin	
moderat	Cyclophosphamid Temozolomid	Vinorelbin Imatinib
gering	Capecitabin Tegafur Uracil Etoposid Sunitinib Fludarabin	Everolimus Lapatinib Lenalidomid Thalidomid
minimal	Chlorambucil Hydroxyharnstoff Melphalan Methotrexat	6-Thioguanin Gefitinib Sorafenib Erlotinib

nach: O. Peischi; Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2012

TAB. 3 Behandlungsmöglichkeiten von CINV in der Schweiz		
Behandlungskategorie	Wirkstoff	Handelsname
5-HT3 Rezeptorantagonisten	Palonosetron Tropisetron Ondansetron Granisetron	Aloxi® Navoban® Zofran® Kytril®
NK-1 Rezeptorantagonisten	Aprepitant Fosaprepitant	Emend® Ivemend®
D-2 Rezeptorantagonisten	Prochlorperazin Perphenazin Promethazin Haloperidol Metoclopramid Domperidon	Compazine® Decentan® Atosil® Haldol® Pimperan® Paspertin® Motilium®
Kortikosteroide	Dexamethason Methylprednisolon	Fortecortin® Solu-Medrol®
Benzodiazepine	Lorazepam	Temesta®

nach: Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2011

TAB. 4 MASCC Empfehlungen: CINV Akutphase	
Emetogene Risikogruppe	Antiemetika
Hoch	5HT3 + DEX + APR
Anthrazyklin + Cyclophosphamid (AC)	5HT3 + DEX + APR
Moderat (ohne AC)	PALO + DEX
Gering	5HT3 od. DEX od. DRA
Minimal	Keine Routine-Prophylaxe

5HT3 = Serotonin Rezeptor-Antagonist
DEX = Dexamethason
APR = Aprepitant
PALO = Palonosetron
DRA = Dopamin Rezeptor-Antagonist
 * ACHTUNG: Ist bei AC-Chemotherapie kein NK1-Rezeptor-Antagonist verfügbar, ist Palonosetron der bevorzugte 5-HT3-Rezeptor-Antagonist.

nach: The Antiemetic Subcommittee of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Ann Oncol 2010; www.mascc.org

TAB. 5 MASCC Empfehlungen: verzögerte CINV Phase	
Emetogene Risikogruppe	Antiemetika
Hoch	DEX + APR
Anthrazyklin + Cyclophosphamid (AC)	APR
Moderat (ohne AC)	DEX
Gering	Keine Routine-Prophylaxe
Minimal	Keine Routine-Prophylaxe

DEX = Dexamethason
APR = Aprepitant

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden seit Anfang der Achtzigerjahre regelmässig eingesetzt, wobei deren Wirkmechanismus auch heute noch nicht voll geklärt ist. Dexamethason zeigte anhand einer grossen Metaanalyse mit über 5000 Patienten eine überzeugende Wirkung in der akuten und verzögerten Emesisphase [5]. Dies gilt im Übrigen auch für die Radiotherapie-induzierte Emesis, wobei üblicherweise mit einem „Setron“ kombiniert wird. In der Akutphase der moderat und hoch emetogenen (nicht-Cisplatin-haltigen) Chemotherapie sind höhere Dosen als 8 mg p.o. oder i.v. nicht wirksamer, für Cisplatin wird eine Dosis von 12–20 mg p.o. oder (üblicherweise) i.v. empfohlen. In der Phase der verzögerten Emesis wurde die empfohlene Dexamethasondosis von 2 x 4 bis 8 mg p.o./d für 2 bis 4 Tage ermittelt [6].

Neuere Untersuchungen stellen den Einsatz von Dexamethason ausserhalb der Akutphase bei gewissen Chemotherapien (insbesondere Anthrazykline/Cyclophosphamid) in Frage, wobei das am Tag 1 verabreichte Palonosetron die Erklärung dafür sein könnte [7]. Möglicherweise wird für einige Chemotherapien eine „All in one day-Prophylaxe“ (Palonosetron mit Dexamethason, allenfalls zusätzlich Aprepitant) in Anbetracht der Steroid-assoziierten Nebenwirkungen ein neuer Standard [8, 9].

5-HT3-Rezeptorantagonisten

5-HT3-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Kortikosteroiden führten 1990 zum Durchbruch in der Kontrolle von CINV in der Akutphase. Mittlerweile werden 4 Serotonin-Rezeptorantagonisten („Setrone“) klinisch routinemässig eingesetzt (Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron), weitere befinden sich in Entwicklung, sind ausser Handel oder nur in einigen Ländern registriert (Ramosetron). Untereinander bestehen geringe klinisch relevante Unterschiede bezüglich Wirksamkeit in der akuten Emesisphase. Auf Grund einer höheren Rezeptor-Bindungsaffinität und verlängerten Plasmahalbwertszeit zeigt Palonosetron auch eine Wirkung in der verzögerten Emesisphase, wobei die vielfach validierte Bedeutung der gleichzeitig verabreichten Glukokortikoide berücksichtigt werden muss [10–13].

Setrone haben indessen generell eine untergeordnete Bedeutung bei der Kontrolle der Spätemesis und als Rescuearznei. Das Nebenwirkungsprofil der Setrone ist günstig; Obstipation, Diarrhoe, Kopfschmerzen treten in einer Häufigkeit von 5–20% auf, sehr selten werden Flush, Sedierung und Intoleranzreaktionen bei der Erstapplikation beobachtet. Die gelegentlich registrierten EKG-Veränderungen haben eine unklare klinische Bedeutung [14].

Neurokinin-Rezeptorantagonisten

Neurokinin-Rezeptorantagonisten brachten 1993 eine weitere eindruckliche Verbesserung der Kontrolle von CINV. Eine Vielzahl von klinischen Untersuchungen belegt die Wirkung verschiedener Kombinationen, wobei „Setrone“/Steroide (meist Dexamethason) und Aprepitant als gegenwärtiger Standard bei einer hoch und teils auch moderat emetogenen Chemotherapie anzusehen sind [15, 16]. Zudem wird Aprepitant auch bei mehrtägigen hoch emetogenen Chemotherapien erfolgreich eingesetzt (am ersten Tag 125 mg, an den Folgetagen und zwei Tage darüber hinaus 80 mg täglich) [17]. Die einmalige intravenöse Verabreichung von 150 mg Fosaprepitant (Prodrug von Aprepitant) zeigt gegenüber der peroralen Prophylaxe mit Aprepitant über drei Tage eine vergleichbare Wirkung [18].

Nebenwirkungen sind selten (Inappetenz, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhung). Aprepitant führt zu einer Zunahme der AUC des Dexamethason um den Faktor 2,2, weshalb das DEX auf 50% der sonst üblichen Dosis reduziert werden sollte (vgl. Kompendium).

Nicht-pharmakologische Prophylaxemassnahmen

Flankierende nicht-pharmakologische Prophylaxemassnahmen (z.B. TENS, Akupressur, ReliefBand®, Akupunktur) spielen in diesem Setting eine noch nicht abschätzbare Rolle [19]. Die antiemetische Wirkung natürlicher Substanzen wie Ingwer ist belegt [20]. Die Rolle der Cannabinoide kann derzeit nicht ausreichend definiert werden [21, 22]. Weitere Arzneien befinden sich in klinischer Entwicklung (Olanzapine, Casopitant, Gabapentin) [1]. Bei Patienten mit CINV, welche mittels konventioneller Emesis-Prophylaxe ungenügend kontrolliert werden können (Refraktärität, Rescuebedarf), sollten solche Massnahmen neben den bewährten Dopaminrezeptor-Antagonisten (z.B. Haloperidol, Metoclopramid) und Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) erwogen werden.

Kontrolle

Auch bei einer korrekt durchgeführten Prophylaxe muss in ca. 20% mit einer nicht ausreichenden Kontrolle gerechnet werden. Hier empfiehlt sich die Überprüfung der primären antiemetischen Verordnung. Bei refraktärem CINV macht die weitere Gabe des Standardregimes keinen Sinn.

Das Befolgen anerkannter Richtlinien hat zu einer eindrucklichen Verbesserung der CINV-Kontrolle geführt; es wurden weniger Setrone und mehr Kortikosteroide in der späten Emesisphase eingesetzt, woraus trendmässig ein geringerer Kostenaufwand resultiert [23]. Die Empfehlungen werden von den Fachgesellschaften (ESMO/JCO/MASCC/NCCN/ONS) regelmässig auf Grund der neuesten Studiendaten angepasst und publiziert [24–27]. Die einzelnen Guidelines unterscheiden sich untereinander nur geringfügig.

Dr. med. Geoffrey Delmore

Spital Thurgau AG, 8500 Frauenfeld
geoffrey.delmore@stgag.ch

TAB. 6 Vorschlag zur antiemetischen Prophylaxe		
	Hoch emetogen/AC	Moderat emetogen
Dexamethason	Tag 1: 16 mg i.v. Tage 2–4(5): 8 mg p.o.	Tag 1–3: 8 mg p.o.
„Setron“	Tag 1: Ondansetron 8 mg i.v. oder Palonosetron 0,25 mg i.v.	Tag 1: Ondansetron 8 mg i.v.
Aprepitant	Tag 1: 125 mg Tage 2–3: 80 mg	

Take-Home Message

- ◆ Bei der Wahl einer CINV-Prophylaxe sollte das Emesispotential der Systemtherapie ermittelt werden. Zu berücksichtigen sind zudem die individuellen emetogenen Risikofaktoren
- ◆ Kortikosteroide, 5-HT3-Antagonisten und Neurokinin-Rezeptorantagonisten bilden das Gerüst einer effektiven Emesisprophylaxe. Eine ausreichende Kontrolle von CINV kann damit allerdings nicht immer erreicht werden. Zeigen sich Patienten auf eine für das Setting adäquate Prophylaxe ungenügend kontrolliert oder gar refraktär, müssen weitere Strategien erwogen werden
- ◆ Die fortlaufend den neuen Erkenntnissen angepassten Richtlinien zur Kontrolle von CINV sollten stringent befolgt werden. Sehr selten muss von den Empfehlungen abgewichen werden
- ◆ Eine korrekt verordnete CINV-Prophylaxe ist kosteneffektiv

Message à retenir

- ◆ Lors du choix d'une prophylaxie de CINV le potentiel émétique de la thérapie systémique devrait être déterminé. En plus il faudrait également prendre en compte les facteurs de risque individuels émétiques.
- ◆ Les corticostéroïdes, les antagonistes de 5-HT3 et les antagonistes des récepteurs de la neurokinine forment l'épine dorsale d'une prophylaxie émétique efficace. Un contrôle adéquat des CINV ne peut pas toujours être atteint. Si un patient est insuffisamment contrôlé dans le cadre d'une prophylaxie appropriée ou même réfractaire, d'autres stratégies doivent être envisagées
- ◆ Les lignes directrices qui sont adaptées aux nouvelles connaissances de façon permanente doivent être suivies rigoureusement pour le contrôle des CINV. Très rarement il faut différer des recommandations
- ◆ Une prophylaxie de CINV correctement prescrite est économique

Literatur:

1. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J*. 2008 Mar-Apr;14(2):85-93.
2. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004 May 15;100(10):2261-8.
3. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1975 Oct 16;293(16):795-7.
4. Jordan K, Kasper C, Schmol HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(2):199-205. Review.
5. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 1;18(19):3409-22.
6. 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 Feb 15;22(4):725-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):2038.
7. Celio L, Denaro A, Agustoni F, Bajetta E. Palonosetron Plus 1-Day Dexamethasone for the Prevention of Nausea and Vomiting Due to Moderately Emetogenic Chemotherapy: Effect of Established Risk Factors on Treatment Outcome in a Phase III Trial. *J Support Oncol*. 2011 Sep 22.
8. Aapro M, Fabi A, Nolè F, Medici M, Steger G, Bachmann C, Roncoroni S, Roila F. 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 May;21(5):1083-8.
9. Grunberg SM, Dugan M, Muss H, Wood M, Burdette-Radoux S, Weisberg T, Siebel M. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009 May;17(5):589-94.
10. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M. 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 Oct;14(10):1570-7.
11. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S; 99-04 Palonosetron Study Group. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2473-82.
12. Aapro MS, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Sep;17(9):1441-9.
13. Saito M et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):115-24. Epub 2009 Jan 8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):226.
14. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists. *Ann Pharmacother*. 2003 Sep;37(9):1276-86. Review.
15. Longo F, et al. Palonosetron plus 3-day aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1159-64.
16. Grote T, et al. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol*. 2006 Sep;4(8):403-8.
17. Kariya M, Tanaka K, Matsumoto K, Kume M, Makimoto H, Hirano T, Miyake H, Fujisawa M, Hirai M. [Effects of aprepitant in daily administrations of low-dose Cisplatin]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 Feb;39(2):245-50.
18. Ruhlmann CH, Herrstedt J. Fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Feb;12(2):139-50.
19. Dibble SL, Luce J, Cooper BA, Israel J, Cohen M, Nussey B, Rugo H. Acupressure for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum*. 2007 Jul;34(4):813-20.
20. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, Hickok JT, Morrow GR. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer*. 2011 Aug 5.
21. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001 Jul 7;323(7303):16-21. Review.
22. Slatkin NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *J Support Oncol*. 2007 May;5(5 Suppl 3):1-9. Review.
23. O'Kane et al. *Proc MASCC 2009*
24. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D; 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 May;21 Suppl 5:v232-43. Review.
25. www.mascc.org
26. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4189-98.