onkopedia

onkopedia leitlinien

Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung **2**

2 Grundlagen **2**

2.1 Definition 2

2.2 Epidemiologie / Inzidenz 2

2.3 Pathogenese 2

2.4 Risikofaktoren 2

2.4.1 Medikamentöse Tumortherapie 2

2.4.2 Patientenindividuelle Risikofaktoren 2

4 Klinisches Bild **2**

4.1 Symptome 2

5 Diagnose **2**

5.3 Klassifikation 2

5.5 Differenzialdiagnose 2

6 Prophylaxe und Therapie **2**

6.1 Erstlinienprophylaxe 2

6.1.1 Intravenöse Tumortherapeutika 2

6.1.1.1 Hohes Risiko für Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.1.1 Hohes Risiko: Akute Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.1.2 Hohes Risiko: Verzögerte Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.2 Moderates Risiko für Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.2.1 Moderates Risiko: Akute Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.2.2 Moderates Risiko: Verzögerte Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.3 Geringes Risiko für Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.4 Minimales Risiko für Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.1.5 Hoch emetogene Mehrtages-Chemotherapie 2

6.1.1.6 Hochdosis-Chemotherapie 2

6.1.2 Orale Tumortherapeutika 2

6.1.2.1 Hohes und moderates Risiko für Übelkeit und Erbrechen 2

6.1.2.2 Geringes und minimales Risiko für Übelkeit und Erbrechen 2

6.2 Antizipatorisches Erbrechen 2

6.3 Zweitlinientherapie 2

6.3.1 [Kapitel nicht relevant] 2

6.3.1.1 Interventionelle Therapie 2

6.3.1.2 Vorgehen bei nachfolgenden Therapiezyklen 2

6.4 Therapiemodalitäten 2

6.4.1 Medikamente 2

6.4.1.1 5-HT 2

6.4.1.2 NK 2
6.4.1.3 Kortikosteroide 3
6.4.1.4 Weitere Medikamente 3
6.4.1.4.1 Olanzapin 3
6.4.1.4.2 Metoclopramid 3
6.4.1.4.3 Benzodiazepine 3
6.4.1.4.4 Dimenhydrinat 3
6.4.1.4.5 Cannabinoide 3
6.4.2 Komplementäre und alternative Verfahren 3
6.4.2.1 Progressive Muskelrelaxation 3
6.4.2.2 Akupunktur und Akupressur 3
9 Literatur 3
15 Anschriften der Experten 3
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten 3

Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie

Stand: Mai 2021

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Karin Jordan, Franziska Jahn, Petra Feyer, Meinolf Karthaus, Gudrun Kreye, Camilla Leithold, Karin Oechsle, Florian Strasser, Ewald Wöll, Bernhard Wörmann

1 Zusammenfassung

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen medikamentöser Tumortherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der antineoplastischen Therapie, der Kombination mit anderen Medikamenten und patientenindividuellen Faktoren. Unterschieden werden akute und verzögerte Symptomatik sowie antizipatorisches Erbrechen.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei medikamentöser Tumortherapie wird in Risikoklassen eingeteilt. Diese sind Basis der Empfehlungen zur primären Prophylaxe. Zu den wirksamsten Medikamenten gehören 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten, NK_1-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide. In Kombination verabreicht können sie Übelkeit und Erbrechen bei bis zu mehr als 80 % der Patient*innen unter hoch emetogener Tumortherapie verhindern [12].

2 Grundlagen

2.1 Definition

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie sind ein zusammenhängender Symptomkomplex. Nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik werden empirisch drei Formen unterschieden [5, 8]:

- Akut:
  Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Tumortherapie
- Verzögert:
  Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Tumortherapie und Dauer bis zu 5 Tage
- Antizipatorisch:
  Ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, oder psychische Faktoren wie Angst und Anspannung; geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen medikamentösen Tumortherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen treten auch während und nach Strahlentherapie auf. Die Prophylaxe von Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ist nicht Gegenstand dieser Empfehlungen [4].

2.2 Epidemiologie / Inzidenz

Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Besonders oft treten sie nach Anwendung von klassischen Zytostatika wie Cisplatin auf, aber auch bei anderen Formen der medikamentösen Tumortherapie wie monoklonalen Antikörpern oder gezielten Inhibitoren. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vor allem durch die medikamentöse Tumortherapie selbst und die Bestrahlung beeinflusst. Eine weitere wichtige Rolle spielen patientenindividuelle Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen fördern oder verringern können, siehe Kapitel 2.4. Trotz leitliniengerechter Therapie treten bei ca. 20-30 % der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf; die Inzidenz von Übelkeit ist mit ca. 40-50 % sogar deutlich höher [2].

2.3 Pathogenese

Erbrechen ist ein komplexer Vorgang. Dem motorischen Reflex des Erbrechens geht in der Regel eine unterschiedlich lange und unterschiedliche intensive Phase von Übelkeit und abdominellem Unwohlsein voraus. Bei der medikamentösen Tumortherapie kann Erbrechen pathophysiologisch durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden [8]. Gut charakterisiert sind diese Signalwege:

- Peripher durch Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms. Serotonin bindet an die 5-HT_3 Rezeptoren der benachbarten afferenten Vagusnerven und leitet stimulierende Impulse an den „Central Pattern Generator“, früher Brechzentrum genannt, in der Medulla oblongata weiter. Der periphere Signalweg induziert vor allem das akute Erbrechen.
- Zentral durch Freisetzung von Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, und Bindung an NK_1 Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK_1 Rezeptor-Bindung spielt auch eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung und ist vor allem für das verzögerte Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verantwortlich.

Die Rolle und Interaktion anderer Signaltransduktionswege unter Beteiligung von Dopamin, Histamin oder Acetylcholin ist nicht vollständig geklärt.

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, infolge einer medikamentösen Tumortherapie zu erbrechen, ist für jeden Patient*innen unterschiedlich stark ausgeprägt. Es hängt in erster Linie vom emetogenen Potential der Chemotherapie aber auch von individuellen Risikofaktoren ab.

2.4.1 Medikamentöse Tumortherapie

Dominierender Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist die Tumortherapie selbst. Die Intensität dieser Nebenwirkungen wird von mehreren Faktoren beeinflusst, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Faktoren des emetogenen Risikos medikamentöser Tumortherapie

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Art der Therapie	Höher bei Zytostatika als bei antihormoneller Therapie, monoklonalen Antikörpern oder kleinen gezielten Molekülen, siehe Anhang Klassifikation der Emetogenität medikamentöser Tumortherapie
Dosierung	Höher bei steigenden Dosierungen
Applikation	Höher bei intravenöser als bei oraler Applikation. Mögliche Ausnahme: Vinorelbin
Therapieschema	Höher bei dosisdichten Therapieregimen
Kombination	Höher bei Kombination mit anderen emetogenen Arzneimitteln und bei Kombination mit Strahlentherapie. Cave: Alleinige Strahlentherapie ist auch mit einem emetogenen Potential verbunden.

Für die Klassifikation des intrinsischen Risikos von intravenös applizierten Einzelmedikamenten bzw. von Kombinationstherapie hat sich eine Kategorisierung in 4 Risikoklassen durchgesetzt [7], siehe Tabelle 2. Für orale Tumortherapeutika dagegen wurde in den 2020 veröffentlichten Leitlinien der ASCO und der NCCN eine Klassifizierung in nur noch zwei Risikoklassen „Moderat / Hoch“ und „Minimal / Gering“ vorgeschlagen, da die Studienlage bei oralen Tumortherapeutika eine weitere Klassifizierung oftmals nicht zulässt 12. Häufig fehlen Angaben zur Emesis, oder es wird nicht berichtet, ob eine antiemetische Prophylaxe erfolgt ist oder in welchem Umfang. Zudem unterscheiden sich die wenigen Angaben der Studien zur Inzidenz des Erbrechens. Als Beispiel: Sonidegib wurde in der Dosierung von 200 mg die Inzidenz des Erbrechens Grad 1-2 mit 5 % bzw.11 % angegeben – das entspräche einmal der minimalen bzw. einmal der geringen Risikoklassifikation. In der 2-Stufen Klassifizierung wird Sonidegib mit <30 % Emetogenität daher der minimal/geringen Stufe zugeordnet. (siehe Kapitel 6.2).

Tabelle 2: Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser intravenöser und oraler Tumortherapie

Auftreten von Erbrechen ohne Prophylaxe					
Intravenöse Tumortherapeutika			**Orale Tumortherapeutika**		
Stufe	**Wahrscheinlichkeit**	*	**Stufe**	**Wahrscheinlichkeit**	**
Hoch	> 90 %		Hoch / Moderat	≥ 30 %	
Moderat	30-90 %				
Gering	10-30 %		Gering / Minimal	< 30 %	
Minimal	< 10 %				

Legende:
**farbliche Kodierung entsprechend Tabelle 6; **farbliche Kodierung entsprechend Tabelle 7;*

2.4.2 Patientenindividuelle Risikofaktoren

In zahlreichen, in der Mehrzahl retrospektiven Studien, wurde der Einfluss patientenindividueller Faktoren auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen untersucht, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Patientenindividuelle Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Geschlecht	Höher bei Frauen
Alter	Höher bei jüngeren Patient*innen
Reisekrankheit	Höher bei Patient*innen mit dieser Vorbelastung
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	Höher bei Patient*innen mit Vorbelastung, auch in einer vorherigen Chemotherapie
Alkoholkonsum	Niedriger bei Patient*innen mit chronischem Alkoholkonsum
Ängstlichkeit	Erhöht das Risiko

Die patientenindividuellen Risikofaktoren können in Scores zusammengefasst werden, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten vorhersagen. Ein patientenbezogenes, risikostratifiziertes Vorgehen unter Berücksichtigung der genannten individuellen Risikofaktoren ist bei der Festlegung der antiemetischen Prophylaxe in den aktuellen Leitlinien allerdings nicht vorgesehen [3, 9]. Eine Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren erscheint den Autoren bei der oralen Tumortherapie trotz fehlender klarer Evidenz allerdings sinnvoll (siehe Kapitel 6.1.2)

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Zum Symptomkomplex gehören Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Diese Symptomatik wird anamnestisch nach jedem Therapiezyklus, vor Beginn eines neuen Therapiezyklus und bei Dauertherapie in regelmäßigen Abständen erhoben.

5 Diagnose

5.3 Klassifikation

Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird international nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in 4 Schweregraden klassifiziert, siehe Tabelle 4. In antiemetischen Therapiestudien wird häufig die „Complete Response“ (CR) als kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation verwendet.

Tabelle 4: CTCAE Kriterien für Übelkeit und Erbrechen

Kriterium	Grad 0	Grad 1 mild	Grad 2 mäßig	Grad 3 schwerwiegend	Grad 4 lebensbedrohend
Übelkeit	Keine Übelkeit	Etwas, Nahrungsaufnahme nicht eingeschränkt	Mäßig, Nahrungsaufnahme eingeschränkt	Stark, keine Nahrungsaufnahme	-
Erbrechen	Kein Erbrechen	1-2 x/Tag	3-5 x/Tag	≥ 6 x/Tag	Lebensbedrohlich

5.5 Differenzialdiagnose

Zahlreiche Ursachen können bei Tumorpatient*innen zu Übelkeit und Erbrechen führen, vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung. Andere Ursachen als die Tumortherapie sind insbesondere dann zu bedenken, wenn kein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Tumortherapie und dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen besteht, oder wenn bei länger

andauernder Tumortherapie Übelkeit und Erbrechen als neue Symptome auftreten. Andere Ursachen für Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Ursachen für Übelkeit und Erbrechen bei Tumorpatient*innen

Intraabdominell	Extraabdominell	Medikamente/ Metabolische Störung
Obstruktiv • Pylorusobstruktion • Dünndarmobstruktion • Dickdarmobstruktion • A. mesenterica - Superior-Syndrom **Infektion** **Entzündliche Erkrankung** • Gastrointestinale GvHD • Cholezytsitis • Pankreatitis • Appendizitis • Hepatitis **Gestörte Motorik** • Gastroparese • Intestinale Pseudoobstruktion • Funktionelle Dyspepsie • Gastroösophagealer Reflux **Gallenkolik** **Abdominelle Bestrahlung** **Sonstiges** • Schwangerschaft	**Kardiopulmonal** • Hypertensive Krise • Myokardinfarkt • Kardiomyopathie **Labyrintherkrankungen** • Reisekrankheit • Labyrinthitis • Malignom **Zyklisches Erbrechen** **ZNS** • Hirndruck • Malignom • Abszess • Blutung • Hydrozephalus • Migräne **Psychiatrische Erkrankungen** • Antizipatorisches Erbrechen • Anorexia/ Bulimia nervosa • Depression **Postoperatives Erbrechen (PONV)**	**Pharmaka** • Antibiotika • Antiarrhythmika • Digitalis • Eisenpräparate • Levodopa • NSAID** • Orale Antidiabetika • Orale Kontrazeptiva • Opiate **Endokrine Ursachen/ Metabolische Erkrankung** • Hypoglykämie • Hyperkalzämie • Urämie • Ketoazidose • Erkrankungen der Schilddrüse/ Nebenschilddrüse • Fehlbesiedlung des Dünndarms • Dysbiose • Nahrungsmittelunverträglich-keiten und Intoleranzen (z.B. Lactose oder Fructose) **Toxine** • Leberversagen • Alkohol • Infektion mit Noro- oder Rotaviren • Infektion mit Salmonellen, Campylobacter, Staphylokokken oder Escherichia coli

6 Prophylaxe und Therapie

Standard ist die Prophylaxe, basierend auf der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen der geplanten, medikamentösen Tumortherapie, siehe Tabelle 2. Eine wichtige Maßnahme ist die ausführliche und umfassende Aufklärung. Interventionelle Maßnahmen sind beim Versagen der Prophylaxe erforderlich. Vor jedem neuen Therapiezyklus muss die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden [3, 9].

6.1 Erstlinienprophylaxe

6.1.1 Intravenöse Tumortherapeutika

Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten intravenösen Tumortherapie, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Emetogenes Potenzial intravenöser Tumortherapeutika

Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Aflibercept	iv	gering
Alemtuzumab	iv	moderat
Anthrazyklin/Cyclophosphamid (Mammakarzinom)	iv	hoch
Arsentrioxid	iv	moderat
Asparaginsäure	iv	gering
Asparaginsäure, pegyliert	iv	gering
Atezolizumab	iv	minimal
Avelumab	iv	minimal
Axicabtagen-Ciloleucel	iv	gering
Azacitidin	iv	moderat
Belantamab-Mafodotin	iv	minimal
Belinostat	iv	gering
Bendamustin	iv	moderat
Bevacizumab	iv	minimal
Bleomycin	iv	minimal
Blinatumomab	iv	gering
Bortezomib	iv	gering
Brentuximab Vedotin	iv	gering
Buserelin	sc	minimal
Busulfan (Hochdosistherapie)	iv	minimal
Cabazitaxel	iv	gering
Carboplatin AUC ≥4	iv	moderat
Carboplatin AUC <4	iv	moderat
Carfilzomib	iv	gering
Carmustin (BCNU)	iv	hoch
Catumaxomab	iv	gering
Cemiplimab	iv	minimal
Cetuximab	iv	gering
2-Chlorodeoxyadenosin	iv	minimal
Cisplatin	iv	hoch
Cladribin	iv, sc	minimal
Clofarabin	iv	moderat
Cyclophosphamid intravenös ≥1.500 mg/m²	iv	hoch
Cyclophosphamid intravenös <1.500 mg/m²	iv	moderat
Cytosin Arabinosid >1.000 mg/m²	iv	moderat
Cytosin Arabinosid ≤1.000 mg/m²	iv	gering

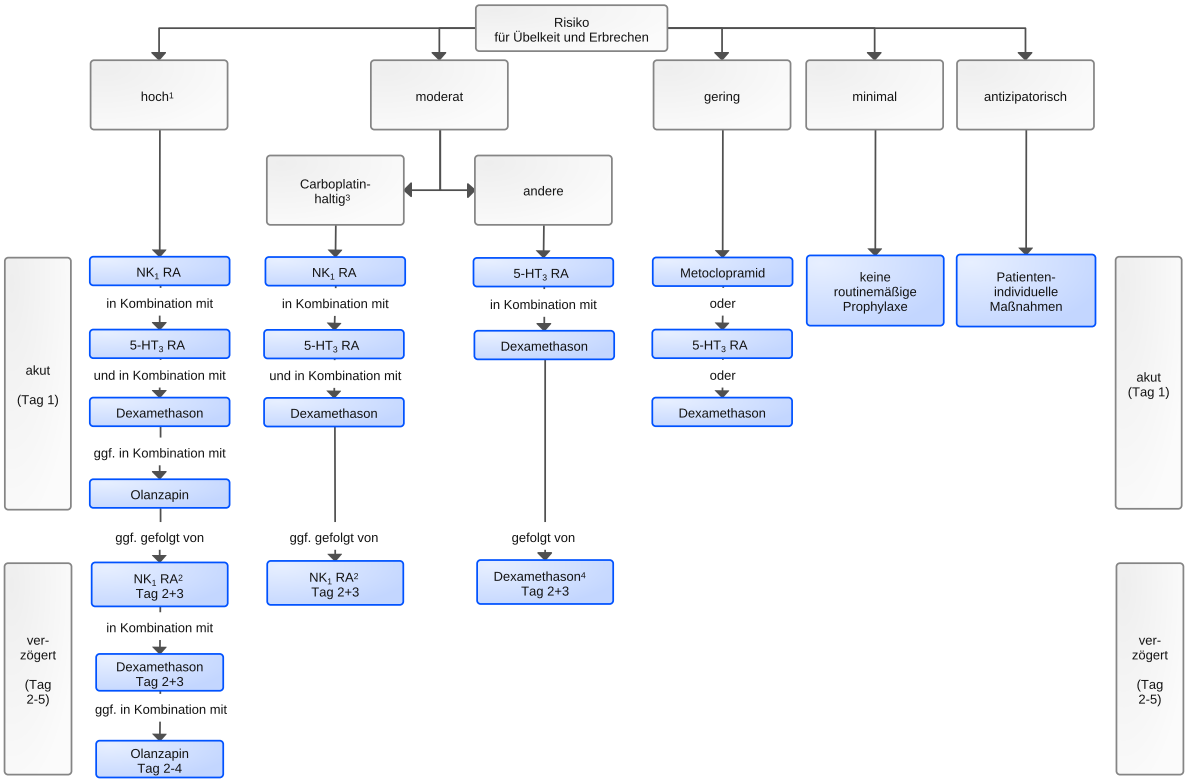
Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Cytosin Arabinosid, liposomal	ith	gering
Dacarbazin	iv	hoch
Daratumumab	iv	minimal
Daunorubicin	iv	moderat
Daunorubicin liposomal / Cytarabin (Vyxeos)	iv	moderat
Decitabin	iv	gering
Docetaxel	iv	gering
Doxorubicin	iv	moderat
Doxorubicin, liposomal pegyliert	iv	gering
Durvalumab	iv	minimal
Elotuzumab	iv	gering
Emapalumab	iv	minimal
Enfortumab Vedotin	iv	gering
Epirubicin	iv	moderat
Eribulin	iv	gering
Etoposid	iv	gering
Fludarabin	iv	minimal
Fluorouracil	iv	gering
Fulvestrant	im	minimal
Gemcitabin	iv	gering
Gemtuzumab Ozogamicin	iv	gering
Goserelin	sc	minimal
Ibritumumab Tiuxetan Yttrium-90	iv	gering
Idarubicin	iv	moderat
Ifosfamid	iv	moderat
Inotuzumab Ozogamicin	iv	gering
Interferon alpha, <1,5 Mio IU/m2	sc	minimal
Interferon alpha, >1,5 <10 Mio IU/m2	sc	gering
Interferon alpha, ≥10 Mio IU/m2	sc	moderat
Ipilimumab	iv	minimal
Irinotecan	iv	moderat
Irinotecan, liposomal	iv	moderat
Leuprorelin	sc	minimal
Luspatercept	sc	minimal
Mechlorethamin	iv	hoch
Melphalan, intravenös (Hochdosistherapie)	iv	hoch

Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Methotrexat, intravenös	iv	gering
Mitomycin	iv	gering
Mitoxantron	iv	gering
Moxetumomab pasudotox	iv	gering
Necitumumab	iv	gering
Nelarabin	iv	gering
Nivolumab	iv	minimal
Obinutuzumab	iv	minimal
Ofatumumab	iv	minimal
Olaratumab	iv	minimal
Oxaliplatin	iv	moderat
Paclitaxel	iv	gering
Paclitaxel, albumingebunden	iv	gering
Panitumumab	iv	gering
Pembrolizumab	iv	minimal
Pemetrexed	iv	gering
Pentostatin	iv	gering
Pertuzumab	iv	gering
Pixantron	iv	minimal
Pralatrexat	iv	minimal
Radium-223	iv	gering
Ramucirumab	iv	minimal
Rituximab	iv	minimal
Romidepsin	iv	moderat
Siltuximab	iv	minimal
Streptozotocin	iv	hoch
Tagraxofusp-erzs	iv	gering
Temozolomid	iv	moderat
Temsirolimus	iv	gering
Thiotepa	iv	moderat
Tisagenlecleucel	iv	gering
Topotecan	iv	gering
Trabectedin	iv	moderat
Trastuzumab	iv	minimal
Trastuzumab Deruxtecan	iv	moderat
Trastuzumab Emtansin	iv	gering

Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Treosulfan	**iv**	**moderat**
Triptorelin	**sc**	**minimal**
Vinblastin	**iv**	**minimal**
Vincristin	**iv**	**minimal**
Vinflunin	**iv**	**gering**
Vinorelbin, intravenös	**iv**	**minimal**

Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Er orientiert sich an den aktualisierten MASCC/ ESMO Leitlinien [3].

Abbildung 1: Algorithmus für die antiemetische Prophylaxe bei intravenöser Tumortherapie



Legende:
*[1]Zur hoch emetogenen Risikogruppe zählen auch Patient*innen mit Mammakarzinom, die eine Anthrazyklin/ Cyclophosphamid-basierte Chemotherapie erhalten.*
[2]Gabe an den Tagen 2 und 3 bei Aprepitant erforderlich; bei Fosaprepitant und Netupitant (NEPA) erfolgt die Gabe nur an Tag 1.
[3]Randomisierte Studien liegen nur für Carboplatin AUC ≥ 4 vor.
[4]Gabe von Dexamethason in der verzögerten Phase nur bei Chemotherapien mit erhöhtem Potential für verzögertes Erbrechen (z.B. Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid.
Abkürzungen: NK_1-RA – Neurokinin$_1$-Rezeptorantagonist; 5-HT_3-RA – 5HT_3- Rezeptorantagonist

6.1.1.1 Hohes Risiko für Übelkeit und Erbrechen

In diese Gruppe fallen vor allem intravenös applizierte Zytostatika wie Cisplatin, Carmustin und Melphalan. Die Kombination von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid bei Patient*innen mit Mammakarzinom wird ebenfalls als hoch emetogen eingestuft [3, 9]. Andere Kombinationen von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid wie z. B. das CHOP-Regime gelten als moderat emetogen.

6.1.1.1.1 Hohes Risiko: Akute Übelkeit und Erbrechen

Die Kombination eines 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten mit einem NK_1-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason verhindert bei 70-80 % der Patient*innen das Auftreten von akutem Erbrechen unter hoch emetogener Tumortherapie und ist als Standardprophylaxe anzusehen. Seit 2017 wird zudem Olanzapin für 4 Tage in einer Dosierung von 5-10 mg empfohlen.

In den Zulassungsstudien des ersten NK_1-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant wurde die Wirksamkeit der Prophylaxe um etwa 20 % gegenüber einer Zweifachkombination von 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason gesteigert, siehe Studienergebnisse Antiemese. Bei Patient*innen ohne Schluckbeschwerden und ohne Beeinträchtigung der gastrointestinalen Resorption gelten orale und intravenöse Therapie als gleichwertig. Innerhalb der Substanzklassen der 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten und der NK_1-Rezeptor-Antagonisten werden die zugelassenen Arzneimittel ebenfalls als gleichwertig angesehen, siehe Kapitel 6.4.1.1 und Kapitel 6.4.1.2. Bei den Kortikosteroiden wurde Dexamethason in den meisten Studien eingesetzt und wird deshalb als Bestandteil der Standardtherapie empfohlen.

Ausnahme sind die Konditionierungsregime im Rahmen einer CAR-T-Zell Therapie. Diese sollten kein Steroid enthalten.

6.1.1.1.2 Hohes Risiko: Verzögerte Übelkeit und Erbrechen

In den nachfolgenden Tagen treten Übelkeit und Erbrechen gehäuft bei den Patient*innen auf, die auch unter akuter Übelkeit und Erbrechen gelitten haben. Die wirksamsten Substanzen zur Vermeidung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen sind NK_1-Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason und Olanzapin, ihre Einnahme wird an den Tagen 2-4 empfohlen 1. Die Gabe von 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten in der verzögerten Phase wird nicht empfohlen. Die Applikation ist bei den zugelassenen NK_1-Rezeptor-Antagonisten unterschiedlich. Bei Einsatz von Aprepitant an Tag 1 wird eine Fortsetzung des Arzneimittels an Tag 2 und 3, zusammen mit Dexamethason, empfohlen. Bei Fosaprepitant und bei der fixen Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) erfolgt die Gabe des NK_1-Rezeptor-Antagonisten nur an Tag 1 [15]. Die Applikation von Dexamethason wird an den Tagen 2 und 3 fortgeführt.

6.1.1.2 Moderates Risiko für Übelkeit und Erbrechen

In diese Gruppe fallen Arzneimittel sehr unterschiedlicher Substanzklassen wie Alkylanzien, Anthrazykline und die Platinderivate Carboplatin und Oxaliplatin.

Carboplatin nimmt eine Sonderrolle ein, da hier eine von der moderat emetogenen Prophylaxe abweichende Prophylaxe sinnvoll ist. Wir empfehlen die intensivere Prophylaxe bei Einsatz von Carboplatin mit AUC ≥ 4.

6.1.1.2.1 Moderates Risiko: Akute Übelkeit und Erbrechen

Die empfohlene Kombination eines 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason verhindert bei 70-90 % der Patient*innen das Auftreten von akuter Übelkeit und Erbrechen unter moderat emetogener Tumortherapie. Zusätzlich wird bei Carboplatin als „hoch moderat“ emetogener Subkategorie eine Prophylaxe mit einem 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten, einem NK_1-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason empfohlen.

Bei Patient*innen ohne Schluckbeschwerden und ohne Beeinträchtigung der gastrointestinalen Resorption ist die orale der intravenösen Therapie gleichwertig. Innerhalb der Substanzklassen der 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten und NK_1-Rezeptor-Antagonisten werden die zugelassenen Arzneimittel als etwa gleichwertig angesehen, siehe Kapitel 6.4.1.1 und Kapitel 6.4.1.2. Da in den Zulassungsstudien zu Palonosetron zu > 60 % Mammakarzinompatientinnen mit AC-basierter Chemotherapie teilnahmen, die nunmehr als hoch emetogen klassifiziert werden, wird die Empfehlung von Palonosetron als bevorzugtem 5-HT_3-Rezeptor-Antagonist bei moderat emetogener Chemotherapie nicht aufrechterhalten [3].

6.1.1.2.2 Moderates Risiko: Verzögerte Übelkeit und Erbrechen

Eine generelle routinemäßige Prophylaxe mit Dexamethason kann nicht empfohlen werden. Allerdings kann bei Chemotherapien mit höher emetogenem Potential in der verzögerten Phase – wie bei Oxaliplatin, Doxorubicin oder Cyclophosphamid - die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 sinnvoll sein. Bei Einsatz von Palonosetron ist der Wert einer verlängerten Dexamethason-Gabe an den Tagen 2-3 nicht gesichert, siehe Studienergebnisse Antiemese.

Bei Carboplatin-haltiger Therapie (AUC ≥ 4) wird die Gabe von Aprepitant an den Tagen 2-3 empfohlen, sofern dieser NK_1-Rezeptor-Antagonist an Tag 1 gegeben wurde. Die Gabe von Fosaprepitant oder NEPA soll nicht wiederholt werden. Zur Gabe von Dexamethason liegen keine gesicherten Daten zum zusätzlichen Nutzen in Kombination mit einem NK_1-Rezeptor-Antagonisten vor, so dass die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2-3 nicht empfohlen wird.

6.1.1.3 Geringes Risiko für Übelkeit und Erbrechen

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei einem geringen Risiko für Übelkeit und Erbrechen liegen keine Daten aussagekräftiger, randomisierter Studien vor. Die Gabe folgender Substanzen kann prophylaktisch an Tag 1 erwogen werden [3]:

- Dexamethason oder
- 5-HT_3-Rezeptor-Antagonist oder
- Metoclopramid

6.1.1.4 Minimales Risiko für Übelkeit und Erbrechen

Bei minimalem Risiko wird in der Erstlinientherapie keine Prophylaxe empfohlen. Beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist eine Prophylaxe ab dem zweiten Therapiekurs indiziert, siehe Kapitel 6.1.2.

6.1.1.5 Hoch emetogene Mehrtages-Chemotherapie

Bei der Mehrtages-Chemotherapie liegen fast ausschließlich Studiendaten zur Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) vor. Empfohlen wird die Kombination eines 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten mit einem NK_1-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason siehe Studienergebnisse Antiemese. Bei mehrtägiger Cisplatintherapie empfehlen wir bei Verwendung von Palonosetron, dieses nur an den Tagen 1, 3 und 5 zu geben.

6.1.1.6 Hochdosis-Chemotherapie

Bei einer Hochdosistherapie mit Melphalan wird die Kombination eines 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten mit einem NK_1-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason empfohlen, siehe Studienergebnisse Antiemese. Bei anderen Hochdosiskonzepten sind die Chemotherapie-Protokolle in den Einzelstudien sehr heterogen, so dass eine klare Empfehlung für weitere Einzelprotokolle nicht möglich ist. Insgesamt war die Dreifachkombination der Zweifachkombination in der Wirksamkeit überlegen, so dass eine Dreifach-Prophylaxe unter strenger Nutzen-Risiko-Bewertung erwogen werden kann. Optional kann bei einer Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport die zusätzliche Gabe von Olanzapin erwogen werden 14.

6.1.2 Orale Tumortherapeutika

Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten oralen Tumortherapie, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Emetogenes Potenzial oraler Tumortherapeutika

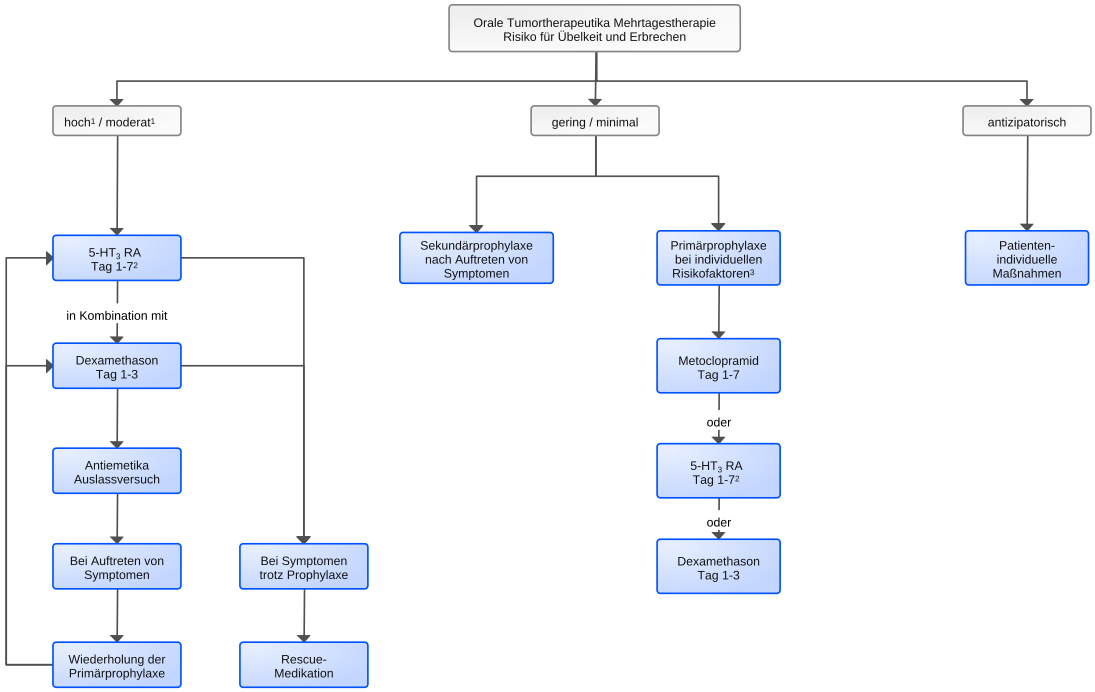
Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Abarelix	po	gering / minimal
Abemaciclib	po	hoch / moderat
Abirateron	po	gering / minimal
Acalabrutinib	po	gering / minimal
Afatinib	po	gering / minimal
Alectinib	po	gering / minimal
Alltransretinolsäure	po	gering / minimal
Alpelisib	po	gering / minimal
Anagrelid	po	gering / minimal
Anastrozol	po	gering / minimal
Apalutamid	po	gering / minimal
Avapritinib	po	hoch / moderat
Axitinib	po	gering / minimal
Bexaroten	po	gering / minimal
Bicalutamid	po	gering / minimal
Binimetinib	po	hoch / moderat
Bosutinib	po	hoch / moderat
Brigatinib	po	gering / minimal
Busulfan, oral	po	gering / minimal
Cabozantinib	po	hoch / moderat
Capecitabin	po	gering / minimal
Ceritinib	po	hoch / moderat
Chlorambucil	po	gering / minimal
Cobimetinib	po	gering / minimal
Crizotinib	po	hoch / moderat
Cyclophosphamid oral	po	hoch / moderat
Dabrafenib	po	gering / minimal
Dacomitinib	po	gering / minimal
Darolutamid	po	gering / minimal
Dasatinib	po	gering / minimal
Degarelix	po	gering / minimal
Duvelisib	po	gering / minimal
Enasidenib	po	hoch / moderat
Encorafenib	po	gering / minimal
Entrectinib	po	gering / minimal
Enzalutamid	po	gering / minimal

Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Erdafitinib	po	gering / minimal
Erlotinib	po	gering / minimal
Estramustin	po	gering / minimal
Etoposid	po	gering / minimal
Everolimus	po	gering / minimal
Exemestan	po	gering / minimal
Fedratinib	po	hoch / moderat
Fludarabin, oral	po	gering / minimal
Flutamid	po	gering / minimal
Gefitinib	po	gering / minimal
Gilteritinib	po	gering / minimal
Glasdegib	po	gering / minimal
Hydroxyurea	po	gering / minimal
Ibrutinib	po	gering / minimal
Idelasilib	po	gering / minimal
Imatinib	po	hoch / moderat
Ivosidenib	po	gering / minimal
Ixazomib	po	gering / minimal
Lapatinib	po	gering / minimal
Larotrectinib	po	gering / minimal
Lenalidomid	po	gering / minimal
Lenvatinib	po	gering / minimal
Letrozol	po	gering / minimal
Lomustin	po	hoch / moderat
Lorlatinib	po	gering / minimal
Melphalan, oral	po	gering / minimal
Mercaptopurin	po	gering / minimal
Methotrexat, oral	po	gering / minimal
Midostaurin	po	hoch / moderat
Neratinib	po	gering / minimal
Nilotinib	po	gering / minimal
Nintedanib	po	gering / minimal
Niraparib	po	hoch / moderat
Olaparib	po	gering / minimal
Osimertinib	po	gering / minimal
Palbociclib	po	gering / minimal

Substanz	Applikation	Emetogenes Potential
Panobinostat	**po**	**gering / minimal**
Pazopanib	**po**	**gering / minimal**
Pexidartinib	**po**	**gering / minimal**
Polatuzumab Vedotin	**po**	**gering / minimal**
Pomalidomid	**po**	**gering / minimal**
Ponatinib	**po**	**gering / minimal**
Procarbazin	**po**	**hoch / moderat**
Regorafenib	**po**	**gering / minimal**
Ribociclib	**po**	**hoch / moderat**
Rucaparib	**po**	**hoch / moderat**
Ruxolitinib	**po**	**gering / minimal**
Selinexor	**po**	**hoch / moderat**
Sonidegib	**po**	**gering / minimal**
Sorafenib	**po**	**gering / minimal**
Sunitinib	**po**	**gering / minimal**
Talazoparib	**po**	**gering / minimal**
Tamoxifen	**po**	**gering / minimal**
Tegafur / Uracil	**po**	**gering / minimal**
Temozolomid	**po**	**hoch / moderat**
Thalidomid	**po**	**gering / minimal**
Thioguanin / 6-Thioguanin	**po**	**gering / minimal**
Tivozanib	**po**	**gering / minimal**
Topotecan, oral	**po**	**gering / minimal**
Trametinib	**po**	**gering / minimal**
Treosulfan	**po**	**gering / minimal**
Trifluridin/Tipiracil	**po**	**hoch / moderat**
Vandetanib	**po**	**gering / minimal**
Vemurafenib	**po**	**gering / minimal**
Venetoclax	**po**	**gering / minimal**
Vinorelbin, oral	**po**	**hoch / moderat**
Vismodegib	**po**	**gering / minimal**
Vorinostat	**po**	**gering / minimal**

Der Algorithmus für die antiemetische Prophylaxe bei oraler Tumortherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die antiemetische Prophylaxe bei oraler Tumortherapie



Legende:
[1]Ausnahme Procarbazin: zusätzlich NK_1-Rezeptorantagonist.
[2]Bei Palonosetron, hier z.B. Gabe an Tag 1, 3 und 5.
[3]Siehe Abschnitt individuelle Risikofaktoren

6.1.2.1 Hohes und moderates Risiko für Übelkeit und Erbrechen

In diese Gruppe fallen vor allem Substanzen wie oral verabreichtes Cyclophosphamid, Bosutinib und Cabozantinib. Da es kaum Evidenz für die antiemetische Prophylaxe bei Mehrtagestherapien gibt, wurde die Empfehlung zur Prophylaxe im Expertenkonsens erarbeitet. Für Tag 1-7 wird die Gabe eines 5-HT_3-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Dexamethason an Tag 1-3 empfohlen. Eine Ausnahme bildet Procarbazin, hier wird die zusätzliche Gabe eines NK_1-Rezeptorantagonisten empfohlen. Bei Einsatz von Aprepitant an Tag 1 wird eine Fortsetzung des Arzneimittels an Tag 2 und 3 empfohlen. Bei Fosaprepitant und bei der fixen Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) erfolgt die Gabe des NK_1-Rezeptor-Antagonisten nur an Tag 1.

Am Tag 8 erfolgt ein Auslassversuch. Treten die Symptome erneut auf, sollte die Primärprophylaxe wiederholt werden. Treten trotz adäquater Prophylaxe Symptome auf, wird die Rescue-Medikation empfohlen (siehe Kapitel 6.3, Zweitlinientherapie).

6.1.2.2 Geringes und minimales Risiko für Übelkeit und Erbrechen

Bei geringem und minimalem Risiko für Erbrechen und Übelkeit wird die Primärprophylaxe nur bei Vorliegen individueller Risikofaktoren (siehe Kapitel 2.4.2 Patientenindividuelle Risikofaktoren) empfohlen. Beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist eine Prophylaxe ab dem zweiten Therapiekurs indiziert. Zur Primär- und Sekundärprophylaxe stehen die folgenden Substanzen zur Verfügung:

- Metoclopramid (Tag 1-7) oder
- 5-HT_3-Rezeptorantagonist (Tag 1-7) oder
- Dexamethason (Tag 1-3)

6.2 Antizipatorisches Erbrechen

Antizipatorisches Erbrechens wird vor allem durch drei Faktoren ausgelöst [13]:

- Klassische Konditionierung nach Erleben von Nausea und Emesis bei vorhergehenden Therapien
- Patientenindividuelle und therapiebezogene Faktoren
- Angst und negative Erwartungen

Wichtigstes Element ist deshalb die Vermeidung von Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis durch optimale medikamentöse Prophylaxe, bereits beim ersten Therapiezyklus. Hier gehört auch die Aufklärung vor Behandlungsbeginn mit Hinweis auf die Integration der antiemetischen Prophylaxe in den Therapieplan.

In den S3-Leitlinien sowie den Leitlinien von MASCC und ESMO werden darüber hinaus empfohlen 5:

- Verhaltenstherapie, einschl. Desensibilisierung und Hypnose
- Benzodiazepine, siehe Studienergebnisse Antiemese.

6.3 Zweitlinientherapie

6.3.1 [Kapitel nicht relevant]

6.3.1.1 Interventionelle Therapie

Für die Behandlung von Patient*innen mit rezidivierendem Erbrechen trotz leitliniengerechter Prophylaxe gibt es nur wenige randomisierte und relativ kleine Studien. Angewandt werden können:

Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor- Antagonisten

- Olanzapin, initial 1 x 5 mg p.o. (im Vgl. höchste Wirksamkeit, off label use), siehe Studienergebnisse Antiemese
- Haloperidol, initial 1-3 x 1 mg p.o. (seit 12/2017 off label use)
- Metoclopramid, 3 x 10 mg p.o. (Tageshöchstdosis 0,5 mg/kg KG bis maximal 30 mg) über 5 Tage, siehe Studienergebnisse Antiemese
- Levomepromazin, initial 3 x 1-5 mg p.o.
- Alizaprid, initial 3 x 50 mg

Benzodiazepine

- Lorazepam, initial 1 x 1-2 mg p.o.
- Alprazolam, initial 1 x 0,25-1,0 mg p.o.

H1-Blocker

- Dimenhydrinat, initial 3 x 50-100 mg p.o. oder 1-2 x 150 mg rektal

Wichtig ist die Berücksichtigung möglicher anderer Ursachen von Übelkeit und Erbrechen, siehe Kapitel 5.5.

6.3.1.2 Vorgehen bei nachfolgenden Therapiezyklen

Bei unzureichender Wirksamkeit der Antiemese im vorangehenden Therapiezyklus wird für den nächsten Therapiezyklus die Empfehlung der jeweils nächsthöheren Risikostufe angewendet. Wenn Übelkeit und Erbrechen auch unter einer Medikation analog zur Prophylaxe bei hoch emetogener Chemotherapie auftreten (siehe Kapitel 6.1.1.1), sind folgende Maßnahmen möglich:

- Umsetzen oraler auf intravenöse Prophylaxe
- Änderung des Tumortherapieschemas bei gleicher Wirksamkeit
- Zusätzlich Gabe von Benzodiazepinen.

6.4 Therapiemodalitäten

6.4.1 Medikamente

6.4.1.1 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten

5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten sind hoch wirksam in der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie. Vier Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation zugelassen. Die Arzneimittel und die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8: 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten

Arzneimittel	Applikation	Empfohlene Dosis
Granisetron	Oral	2 mg
	Intravenös	1 mg
Ondansetron	Oral	16 mg
	Intravenös	8 mg
Palonosetron	Oral	0,5 mg
	Intravenös	0,25 mg
Tropisetron	Oral	5 mg
	Intravenös	5 mg

In direkt vergleichenden Studien zwischen den 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten zeigte sich weitgehende Äquieffektivität bezüglich der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Tumortherapie. Zu erwähnen ist, dass Palonosetron im Gegensatz zu den anderen 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten eine Wirksamkeit in der verzögerten Phase aufweist [16], siehe Studienergebnisse Antiemese.

Nebenwirkungen, die als Substanzklasseneffekte bei mehr als 5 % der Patient*innen in großen randomisierten Studien auftraten, sind Kopfschmerzen (10-20 %), Obstipation (10-20 %), Diarrhoe (5-15 %), Anorexie, Fatigue und Fieber. In den meisten Fällen lagen die Nebenwirkungen im Schweregrad 1 und 2. Unter der Therapie mit 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten kann es zu asymptomatischen und transienten EKG Veränderungen mit Verlängerung der PR- und der QTc Zeit sowie Verbreiterung des QRS Komplexes kommen. Diese EKG Veränderungen sind nicht für Palonosetron beschrieben.

Ondansetron sollte nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden, nachdem die Gabe in einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer, Gaumenspalten verbunden war (3 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko 1,24 (95%-KI 1,03-1,48)). Daten zu anderen 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten liegen nicht vor.

6.4.1.2 NK_1-Rezeptor-Antagonisten

NK_1-Rezeptor-Antagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie. Drei Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation zugelassen. Die Arzneimittel und die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9: NK_1-Rezeptor-Antagonisten

Arzneimittel	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
Aprepitant	Oral	125 mg 80 mg	1 2-3
Fosaprepitant	Intravenös	150 mg	1
Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg)	Oral	300 mg	1
Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,25 mg)	Intravenös	235 mg/0,25 mg	1

Bisher liegen keine Ergebnisse ausreichend großer, prospektiv randomisierter Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Netupitant versus Aprepitant und Fosaprepitant bei Patient*innen mit hoch emetogener Chemotherapie vor, siehe Studienergebnisse Antiemese.

NK_1-Rezeptor-Antagonisten sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 % der Patient*innen unter Aprepitant und Fosaprepitant auftreten, sind Fatigue (17 %) und Aufstoßen (14 %). Eine relativ spezifische Nebenwirkung ist der Schluckauf (4,5 %). Unter der Therapie kann es zu einem asymptomatischen Anstieg von Leberenzymen kommen. Die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist gut verträglich. Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Fatigue (1,2 %).

Aprepitant, Fosaprepitant und Netupitant sind moderate Inhibitoren von CYP3A4. Daher ist bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason, welches ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert wird, die Dosis von Dexamethason zu halbieren. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die 20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht aber auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben. Vermutete Interaktionen von Aprepitant (bisher existieren nur Daten zu Aprepitant) mit Zytostatika wie Docetaxel, Vincristin oder Etoposid konnten bisher nicht bestätigt werden [1].

6.4.1.3 Kortikosteroide

Kortikosteroide sind vor allem wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt [6]. Sowohl Dexamethason als auch Prednison oder Prednisolon können eingesetzt werden. Da in fast allen großen, randomisierten Studien Dexamethason als Kortikosteroid verwendet wurde, gilt Dexamethason als Standard, siehe Tabelle 10. Abweichend von den MASCC Leitlinien ist in diesen Empfehlungen die Prophy-

laxe der verzögerten Emesis und Nausea mit Dexamethason auf Tag 2 und 3 nach Chemotherapie begrenzt.

Tabelle 10: Kortikosteroide – Dexamethason

	Risikogruppe	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
Intravenöse Tumortherapeutika	Hoch emetogen	p.o. oder i.v.	12 mg in Kombination mit einem NK_1-RA 20 mg, wenn nicht mit NK_1-RA kombiniert	1
		p.o. oder i.v.	8 mg	2-3
	Moderat emetogen	p.o. oder i.v.	8 mg	1
		p.o. oder i.v.	8 mg	2-3
	Gering emetogen	p.o. oder i.v.	4-8 mg	1
Orale Tumortherapeutika Mehrtagestherapie	Hoch / Moderat emetogen	p.o. oder i.v.	4-8 mg	1-3
	Gering / Minimal emetogen	p.o. oder i.v.	4 mg	1-3

Akute Nebenwirkungen der prophylaktischen Gabe von Dexamethason sind häufig. In einer prospektiven Analyse mit Fokus auf die Nebenwirkungen wurden beobachtet: Schlafstörungen (45 %), Verdauungsbeschwerden (27 %), innere Unruhe (27 %), gesteigerter Appetit (19 %), Gewichtzunahme (16 %) und Akne (15 %). Weiterhin wird eine Gesichtsrötung beobachtet [18]. Selten, aber sehr unangenehm für den Patient*innen, ist ein länger anhaltender Schluckauf.

Bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren z. B. in Kombination mit Chemotherapien gerät die Steroidprophylaxe in Diskussion, in den NCCN-Leitlinien Version 02.2019 wird von einer Steroid Gabe abgeraten. Hintergrund dieser Empfehlung war, dass eine Steroidtherapie zu Beginn der Checkpoint-Inhibitor-Therapie möglicherweise deren Ansprechen vermindern könnte. Im aktuellen Leitlinienupdate der ASCO wird Dexamethason nach wie vor klar empfohlen, wenn Checkpoint-Inhibitoren zusammen mit einer emetogenen Chemotherapie appliziert werden. Dieses Vorgehen empfehlen wir auch. Bei einer Checkpoint-Inhibitoren Monotherapie ist eine Steroidgabe nicht notwendig, da diese Gruppe mittlerweile komplett als minimal emetogen klassifiziert ist.

Die antiemetische Prophylaxe bei Konditionierungsregimen im Rahmen einer CAR-T-Zell Therapie sollte kein Steroid enthalten.

6.4.1.4 Weitere Medikamente

6.4.1.4.1 Olanzapin

In den letzten Jahren gewann das atypische Neuroleptikum Olanzapin in der antiemetischen Medikation an Bedeutung. Zunächst konnte eine deutliche Überlegenheit von Olanzapin gegenüber Metoclopramid in der Rescue Therapie gezeigt werden [14], siehe Studienergebnisse Antiemese.

Seit der Veröffentlichung des Leitlinienupdates der ASCO im Jahr 2017 wird Olanzapin zur Primärprophylaxe bei hoch emetogener Chemotherapie empfohlen 6. Mittlerweile gilt es als fester Bestandteil der „Vierfachprophylaxe“ mit NK_1-Rezeptorantagonist, 5-HT_3-Rezeptorantagonist und Dexamethason 1. Grundlage dieser Empfehlung ist eine randomisierte Phase-III-Studie von Navari et al., in der nachgewiesen werden konnte, dass die 4-fach Antiemese die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen bei Patient*innen mit hoch-emetogener Chemotherapie reduziert 7. Olanzapin wird sowohl in der akuten Phase (Tag 1) als auch in der ver-

zögerten Phase (Tag 2-4) in einer Dosierung von 5-10 mg empfohlen. Extrapyramidale Nebenwirkungen werden bei Olanzapin aufgrund seiner Zugehörigkeit zu den „Atypika“ nur sehr selten beobachtet, allerdings besteht eine sedierende Wirkung. In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass 5 mg Olanzapin bei gleichwertiger antiemetischer Wirksamkeit ein günstigeres Sicherheitsprofil in Bezug auf Somnolenz aufweisen als 10 mg Olanzapin 8. Olanzapin ist für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) nicht zugelassen.

6.4.1.4.2 Metoclopramid

Metoclopramid wirkt als Dopamin$_2$-Rezeptorantagonist. Es kann zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei gering emetogener Tumortherapie oder auch interventionell bei Versagen der Prophylaxe verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Tumortherapie mit höherem emetogenem Potenzial eingesetzt werden. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Durchfall und innere Unruhe. Seltenere, aber belastende Nebenwirkungen sind extrapyramidale Bewegungsstörungen und tardive Dyskinesien, die häufiger bei jungen Patient*innen beobachtet werden. Seit 2014 empfiehlt die EMA die Anwendungsdauer und die Tageshöchstdosis von Metoclopramid aufgrund von potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Tageshöchstdosis soll auf 0,5 mg/kg Körpergewicht beschränkt werden. Die Standarddosis für Erwachsene beträgt damit maximal dreimal 10 mg pro Tag (30 mg).

6.4.1.4.3 Benzodiazepine

Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Diazepam) haben keine primäre antiemetische Wirkung. Allerdings kann diese Substanzgruppe durch ihre anxiolytische Wirkung und ihren sedierenden Effekt insbesondere beim antizipatorischen und beim unstillbaren Erbrechen sehr wirkungsvoll sein. Studien mit Lorazepam haben eine hohe Akzeptanz bewiesen. Da Lorazepam jedoch objektiv nur einen kleinen Beitrag zur antiemetischen Wirksamkeit leistet, wird die Verwendung als Mono-Antiemetikum nicht empfohlen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zeigte, dass die angstlösende Wirkung von Lorazepam unter Chemotherapie sehr bedeutend ist, wenn es einer effektiven Antiemetika-Kombination beigefügt wird, siehe Studienergebnisse Antiemese.

6.4.1.4.4 Dimenhydrinat

Dimenhydrinat ist ein H$_1$-Rezeptorantagonist. Es wird oral, intravenös oder als Suppositorium appliziert. Dimenhydrinat ist zur symptomatischen Therapie bei Übelkeit und Erbrechen geeignet. Der primäre prophylaktische Einsatz wird nicht empfohlen. Daten großer, randomisierter Studien liegen nicht vor. Eine häufige Nebenwirkung ist Müdigkeit.

6.4.1.4.5 Cannabinoide

In einer Übersichtsarbeit wird die Überlegenheit der oralen Cannabinoide (wie z.B. Dronabinol, Nabilone) gegenüber den damals konventionellen Medikamenten wie Metoclopramid oder Haloperidol bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen dargestellt [17]. Zu berücksichtigen ist die breite Spannweite möglicher Nebenwirkungen, die von Sedation und Euphorie bis zu Halluzination und Dysphorie reicht.

Interessante positive Studiendaten wurden in einer randomisierten Phase-II Cross-over Studie zur Sekundärprävention mit oralem THC:CBD Cannabis Extrakt publiziert 9. Die Ergebnisse der initiierten Phase-III Studie bleiben aber abzuwarten.

6.4.2 Komplementäre und alternative Verfahren

6.4.2.1 Progressive Muskelrelaxation

Die progressive Muskelrelaxation (oder progressive Muskelentspannung, PMR) ist ein Entspannungsverfahren, bei dem nacheinander die wichtigsten Muskelgruppen der Skelettmuskulatur angespannt und wieder entspannt werden, um eine Entspannung zu erzielen. In den Empfehlungen von MASCC und ESMO wird sie als Verfahren bei antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen empfohlen [3, 9]. Allerdings hatten die publizierten Studien nur wenige Teilnehmer und methodische Schwächen, siehe Onkopedia – Progressive Muskelentspannung. Die PMR gilt als nebenwirkungsarmes Verfahren, doch gibt es Bedenken gegen die Anwendung von Entspannungsverfahren bei Patient*innen mit psychiatrischen Erkrankungen.

6.4.2.2 Akupunktur und Akupressur

Die Philosophie der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) geht davon aus, dass Krankheiten durch ein Ungleichgewicht der Energien im Körper verursacht werden und dass die Akupunktur diese Energien wieder ins Gleichgewicht zu bringen vermag. Akupunktur oder Akupressur werden auch zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie eingesetzt. Stimuliert wird der Perikard-Punkt (P6), entweder mit einer Akupunkturnadel oder einem Armband. In den publizierten Studien wurde die Akupunktur in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe eingesetzt. Darunter wurden einige positive Ergebnisse beschrieben, bisher aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen bei Erwachsenen im Rahmen randomisierter Studien. Geringe unerwünschte Wirkungen sind in etwa 10 % der Fälle zu erwarten. Schwerwiegende Komplikationen wie Pneumothorax und Hepatitis treten sehr selten auf.

9 Literatur

1. Aapro MS, Walko CM: Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. Ann Oncol 21:2316-2323, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdq149
2. Aapro, M, Molassiotis, A, Dicato M et al.: The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). Ann Oncol 23:1986-1992, 2012. DOI:10.1093/annonc/mds021
3. Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J et al.: MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016. http://www.mascc.org/assets/guidelines-tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1
4. Feyer P, Jahn F, Jordan K: Radiation-induced nausea and vomiting. Eur J Pharmacol 722:165-171, 2014. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.09.069
5. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al.: Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 17:2971-2994, 1999. PMID:10561376
6. Grunberg SM: Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. Ann Oncol 18:233-240, 2007. PMID:17108149
7. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ et al.: Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. Support Care Cancer 19 Suppl 1:S43-47, 2011. DOI:10.1007/s00520-010-1003-x

8. Hesketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 358:2482-2494, 2008. DOI:10.1056/NEJMra0706547
9. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman G et al.: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused :Guideline Update. J Clin Oncol 33: 381-386, 2015. DOI:10.1200/JCO.2015.64.3635
10. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E et al.: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017 Jul 31. DOI:10.1200/JCO.2017.74.4789
11. Jordan K, Muller F, Schmoll HJ: New antiemetic strategies - not only in oncology. Internist (Berl) 50:887-894, 2009. DOI:10.1007/s00108-009-2411-1
12. Jordan K, Jahn F, Aapro M: Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol 26:1081-1090, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv138
13. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ et al.: Anticipatory nausea and vomiting: models, mechanisms and management., in: M, A.D. (Ed.), Medical management of cancer treatment induced emesis, London, pp. 149-166, 1998.
14. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ et al.: Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 375:134-142, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1515725
15. Rapoport B, Schwartzberg L, Chasen M et al.: Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. Eur J Cancer 57:23-30, 2016. DOI:10.1016/j.ejca.2015.12.023
16. Saito M, Aogi K, Sekine I 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 10:115-124, 2009. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70313-9
17. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA et al.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ 323:16-21, 2001. PMID:11440936
18. Vardy J, Chiew KS, Galica J et al.: Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. Br J Cancer 94:1011-1015, 2006. PMID:16552437

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Petra Feyer

Dr. med. Franziska Jahn
Martin-Luther-Universität
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Hämatologie/Onkologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
franziska.jahn@uk-halle.de

Prof. Dr. med. Karin Jordan
Ernst von Bergmann Klinikum Potsdam
Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Charlottenstr. 72
14467 Potsdam
karin.jordan@klinikumevb.de

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus
MVZ Perlach
Schmidbauerstr. 44
81737 München
studien.karthaus@gmx.de

PD Dr. Gudrun Kreye
Klinische Abteilung für Innere Medizin 2, Palliativmedizin
Universitätsklinikum Krems
Mitterweg 10
A-3500 Krems an der Donau
gudrun.kreye@krems.lknoe.at

Dr. Camilla Leithold

Prof. Dr. med. Karin Oechsle
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Medizinische Klinik II
Martinistr. 52
20246 Hamburg
k.oechsle@uke.de

PD Dr. med. Florian Strasser
Onkologie Schaffhausen
Cancer Survivorship Fatigue Clinic
Rheinstr. 17
CH-8200 Schaffhausen

Prof. Dr. Ewald Wöll
Krankenhaus St. Vinzenz
Sanatoriumstr.
A-6511 Zams
Ewald.Woell@krankenhaus-zams.at

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.