



Archiviert, nicht die
aktuelle Version der Leitlinie

Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

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	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition	3
2.2 Epidemiologie / Inzidenz	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
2.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie	4
2.4.2 Patientenindividuelle Risikofaktoren	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
5 Diagnose	6
5.3 Klassifikation	6
5.5 Differenzialdiagnose	6
6 Prophylaxe und Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Erstlinienprophylaxe	7
6.1.1.1 Hohes Risiko für Übelkeit und Erbrechen	8
6.1.1.2 Moderates Risiko für Übelkeit und Erbrechen	8
6.1.1.3 Geringes Risiko für Übelkeit und Erbrechen	9
6.1.1.4 Minimales Risiko für Übelkeit und Erbrechen	9
6.1.1.5 Hoch emetogene Mehrtages- Chemotherapie	10
6.1.1.6 Hochdosis-Chemotherapie	10
6.1.1.7 Antizipatorisches Erbrechen	10
6.1.2 Zweitlinientherapie	10
6.1.2.1 Interventionelle Therapie	10
6.1.2.2 Vorgehen bei nachfolgenden Therapiezyklen	11
6.2 Therapiemodalitäten	11
6.2.1 Medikamente	11
6.2.1.1 5-HT	11
6.2.1.2 NK	12
6.2.1.3 Kortikosteroide	13
6.2.1.4 Weitere Medikamente	14
6.2.2 Komplementäre und alternative Verfahren	15
6.2.2.1 Progressive Muskelrelaxation	15
6.2.2.2 Akupunktur und Akupressur	15
8 Literatur	15

14 Anhang Emetogenes Risiko medikamentöser Tumorthherapie.....	16
15 Anschriften der Experten.....	17
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	18

Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie

Stand: April 2016

Autoren: Karin Jordan, Franziska Jahn, Petra Feyer, Meinolf Karthaus, Karin Oechsle, Florian Strasser, Ewald Wöll, Bernhard Josef 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 4 Risikoklassen eingeteilt: hoch, moderat, gering und minimal. Diese sind Basis der Empfehlungen zur primären Prophylaxe. Zu den wirksamsten Medikamenten gehören 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide. In Kombination verabreicht können sie Übelkeit und Erbrechen bei mehr als 80% der Patienten unter hoch emetogener Tumortherapie verhindern [11].

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 beeinflusst durch die Tumortherapie selbst, sowohl medikamentös als auch durch Bestrahlung. 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 lang und unterschiedliche intensive Phase von Übelkeit und abdominalen 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 im Dünndarm. Serotonin bindet an die 5-HT₃ 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 NK₁ Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK₁ 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 Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt. Es hängt in erster Linie vom emetogenen Potential der Chemotherapie aber auch von individuellen Risikofaktoren.

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
Therapie-schema	höher bei dosisdichten Therapieregimen

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
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 Einzelmedikamenten bzw. von Kombinationstherapie hat sich eine Kategorisierung in 4 Risikoklassen durchgesetzt [7], siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser Tumortherapie

Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe
hoch	>90%
moderat	>30-90%
gering	10-30%
minimal	<10%

2.4.2 Patientenindividuelle Risikofaktoren

In zahlreichen, in der Mehrzahl retrospektiven Studien wurde der Einfluss patientenindividueller Faktoren auf das Risiko für 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 Patienten
Reisekrankheit	höher bei Patienten mit dieser Vorbelastung
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	höher bei Patienten mit Vorbelastung, auch in einer vorherigen Chemotherapie
Alkoholkonsum	niedriger bei Patienten 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].

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 folgendes Kriterium verwendet:

- Complete Response“ (CR): kein Erbrechen und kein Gebrauch von antiemetischer Notfallmedikation

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	1-2x/Tag	3-5x/Tag	≥6 x/Tag	lebensbedrohlich

5.5 Differenzialdiagnose

Zahlreiche Ursachen können bei Tumorpatienten zu Übelkeit und Erbrechen führen, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Andere Ursachen als die Tumorthherapie sind insbesondere dann zu bedenken, wenn kein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Tumorthherapie und dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen besteht, oder wenn bei länger andauernder Tumorthherapie 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 Tumorpatienten [10]

Intraabdominell	Extraabdominell	Medikamente/ Metabolische Störung
<p>Obstruktiv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pylorusobstruktion • Dünndarmobstruktion • Dickdarmobstruktion • A. mesenterica - Superior-Syndrom <p>Infektion</p> <p>Entzündliche Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale GvHD • Cholezystitis • Pankreatitis • Appendizitis • Hepatitis <p>Gestörte Motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastroparese • Intestinale Pseudoobstruktion • Funktionelle Dyspepsie • Gastroösophagealer Reflux <p>Gallenkolik</p> <p>Abdominelle Bestrahlung</p>	<p>Kardiopulmonal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive Krise • Myokardinfarkt • Kardiomyopathie <p>Labyrinthkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reisekrankheit • Labyrinthitis • Malignom <p>Zyklisches Erbrechen ZNS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirndruck • Malignom • Abszess • Blutung • Hydrozephalus • Migräne <p>Psychiatrische Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antizipatorisches Erbrechen • Anorexia/Bulimia nervosa • Depression 	<p>Pharmaka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Antiarrhythmika • Digitalis • Eisenpräparate • Levodopa • NSAID** • Orale Antidiabetika • Orale Kontrazeptiva • Opiate <p>Endokrine Ursachen/ Metabolische Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Hypoglykämie • Hyperkalzämie • Urämie • Ketoazidose • Erkrankungen der Schilddrüse/ Nebenschilddrüse <p>Toxine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberversagen • Alkohol

Intraabdominell	Extraabdominell	Medikamente/ Metabolische Störung
	Postoperatives Erbrechen (PONV)	

6 Prophylaxe und Therapie

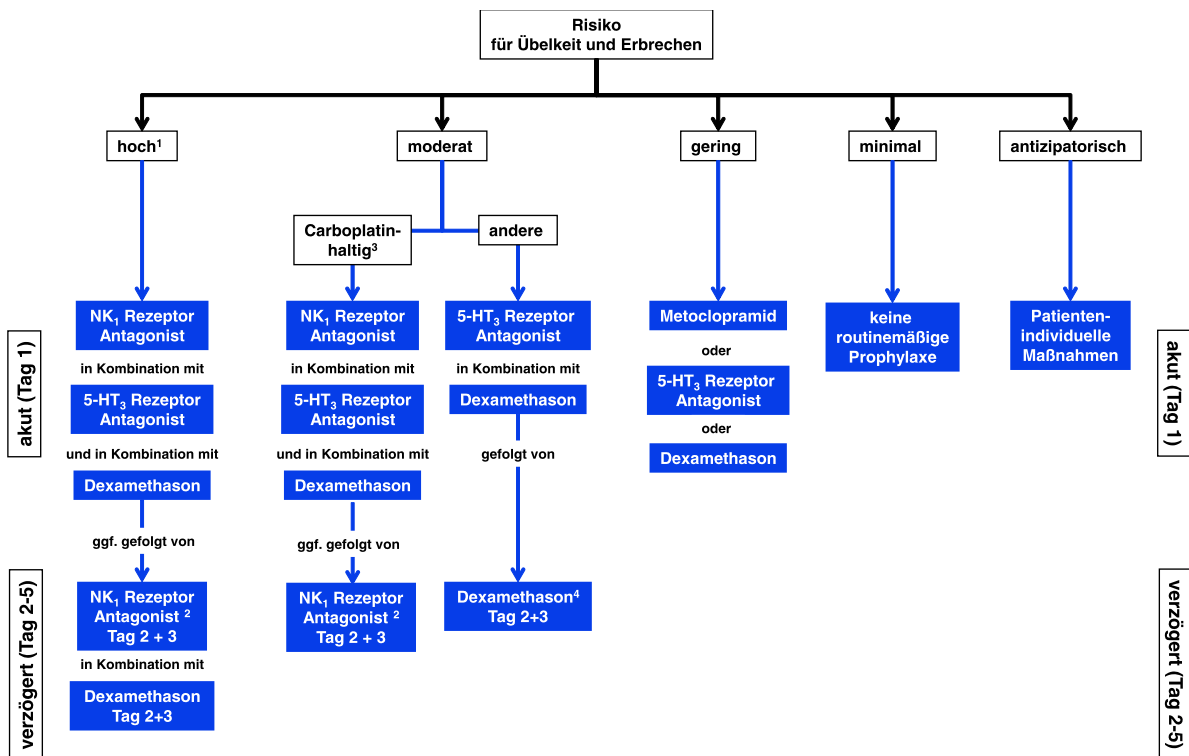
6.1 Therapiestruktur

Standard ist die Prophylaxe, basierend auf der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der geplanten, medikamentösen Tumorthherapie, siehe [Tabelle 2](#). Eine wichtige Maßnahme ist die ausführliche, umfassende Patientenaufklärung. 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].

6.1.1 Erstlinienprophylaxe

Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten Therapie, siehe [Anhang Emetogenes Risiko medikamentöser Tumorthherapie](#). 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 medikamentöser Tumorthherapie



Legende:

¹ zur hoch emetogenen Risikogruppe zählen auch Patienten 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 Tag 2+3 nur bei Aprepitant)

6.1.1.1 Hohes Risiko für Übelkeit und Erbrechen

In diese Gruppe fallen vor allem intravenös applizierte Zytostatika wie Cisplatin, aber auch das oral applizierte Procarbazin. Die Kombination von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid bei Patientinnen 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-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit einem NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason verhindert bei 70-80% der Patienten das Auftreten von akutem Erbrechen unter hoch emetogener Tumorthherapie und ist als Standardprophylaxe anzusehen. In den Zulassungsstudien des ersten NK₁-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant wurde die Wirksamkeit der Prophylaxe um etwa 20% gegenüber einer Zweifachkombination von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason gesteigert, siehe [Studienergebnisse Antiemese](#). Bei Patienten ohne Schluckbeschwerden und ohne Beeinträchtigung der gastrointestinalen Resorption ist die orale der intravenösen Therapie gleichwertig. Innerhalb der Substanzklassen der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und der NK₁-Rezeptor-Antagonisten werden die zugelassenen Arzneimittel als gleichwertig angesehen, siehe Kapitel 6.2.1. Bei den Kortikosteroiden wurde Dexamethason in den meisten Studien eingesetzt und wird deshalb als Bestandteil der Standardtherapie empfohlen.

6.1.1.1.2 Hohes Risiko: Verzögerte Übelkeit und Erbrechen

In den nachfolgenden Tagen treten Übelkeit und Erbrechen gehäuft bei den Patienten auf, die auch unter akuter Übelkeit und Erbrechen gelitten haben. Die wirksamsten Substanzen zur Vermeidung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen sind NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason. Die Gabe von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten in der verzögerten Phase wird nicht empfohlen. Die Applikation ist bei den zugelassenen NK₁-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 NK₁-Rezeptor-Antagonisten nur an Tag 1, 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. In früheren Studien und auch Leitlinien Empfehlungen wurden auch Mammakarzinompatientinnen unter Therapie mit Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid (AC/EC/FEC) in diese Risikogruppe eingeschlossen.

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 , siehe Kapitel 6.1.1.

6.1.1.2.1 Moderates Risiko: Akute Übelkeit und Erbrechen

Die empfohlene Kombination eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason verhindert bei 70-90% der Patienten das Auftreten von akuter Übelkeit und Erbrechen unter moderat emetogener Tumorthherapie. Zusätzlich wird bei Carboplatin als „hoch moderat“ emetogener Subkategorie eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, einem NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason empfohlen.

Bei Patienten ohne Schluckbeschwerden und ohne Beeinträchtigung der gastrointestinalen Resorption ist die orale der intravenösen Therapie gleichwertig. Innerhalb der Substanzklassen der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und NK₁-Rezeptor-Antagonisten werden die zugelassenen Arzneimittel als etwa gleichwertig angesehen, siehe Kapitel 6.2.1.1 und Kapitel 6.2.1.2. Da die Zulassungsstudien zu Palonosetron zu >60% Mammakarzinompatientinnen mit AC-basierter Chemotherapie enthielten, die nunmehr als hoch emetogen klassifiziert werden, wird die Empfehlung von Palonosetron als bevorzugtem 5-HT₃-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 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 NK₁-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 NK₁-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-HT₃-Rezeptor-Antagonisten 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-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit einem NK₁-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-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit einem NK₁-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.

6.1.1.7 Antizipatorisches Erbrechen

Antizipatorisches Erbrechen wird vor allem durch drei Faktoren ausgelöst [12]:

- 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 Leitlinien von MASCC und ESMO werden darüber hinaus empfohlen:

- Verhaltenstherapie, einschl. Desensibilisierung und Hypnose
- Benzodiazepine, siehe [Studienergebnisse Antiemese](#).

6.1.2 Zweitlinientherapie

6.1.2.1 Interventionelle Therapie

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Erbrechen trotz leitliniengerechter Prophylaxe gibt es nur wenige randomisierte Studien mit relativ kleinen Patientenzahlen. Angewandt 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.
- 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](#).

6.1.2.2 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 Tumortherieschemas bei gleicher Wirksamkeit
- zusätzlich Gabe von Benzodiazepinen.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Medikamente

6.2.1.1 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten sind hoch wirksam in der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie. 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 6](#) zusammengestellt.

Tabelle 6: -HT₃-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-HT₃-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-HT₃-Rezeptor-Antagonisten eine Wirksamkeit in der verzögerten Phase aufweist [13], siehe [Studienergebnisse Antiemese](#).

Nebenwirkungen, die als Substanzklasseneffekte bei mehr als 5% der Patienten 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-HT₃-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.

6.2.1.2 NK₁-Rezeptor-Antagonisten

NK₁-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 7](#) zusammengestellt.

Tabelle 7: NK₁-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), NEPA	oral	300 mg	1

Bisher liegen keine Ergebnisse ausreichend großer, prospektiv randomisierter Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Netupitant versus Aprepitant und Fosaprepitant bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie vor, siehe [Studienergebnisse Antiemese](#).

NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezi-

fische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patienten in großen randomisierten Studien 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%).

Alle drei zugelassenen NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind moderate CYP3A4-Inhibitoren. 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].

6.2.1.3 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 8](#). Abweichend von den MASCC Leitlinien ist in diesen Empfehlungen die Prophylaxe der verzögerten Emesis und Nausea mit Dexamethason auf Tag 2 und 3 nach Chemotherapie begrenzt.

Tabelle 8: Kortikosteroide - Dexamethason

Risikogruppe	Ziel	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
hoch emetogen	akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	12 mg in Kombination mit einem NK ₁ -RA 20 mg wenn nicht mit NK ₁ -RA kombiniert	1
	verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	8 mg	2-3
moderat emetogen	akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	8 mg	1
	verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	8 mg	2-3
gering emetogen	akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	4-8 mg	1

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%), Gewichtszunahme (16%) und Akne (15%). Weiterhin wird eine Gesichtsrötung beobachtet [15].

6.2.1.4 Weitere Medikamente

6.2.1.4.1 Metoclopramid

Metoclopramid wirkt als Dopamin₂-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. Seltener, aber belastende Nebenwirkungen sind extrapyramidale Bewegungsstörungen und tardive Dyskinesien, die häufiger bei jungen Patienten 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).

6.2.1.4.2 Olanzapin

In den letzten Jahren gewann das atypische Neuroleptikum Olanzapin als antiemetische „Rescue-Medikation“ an Bedeutung. In der Studie zur Rescue Therapie mit Olanzapin vs. Metoclopramid konnte eine deutliche Überlegenheit von Olanzapin gezeigt werden, siehe [Studienergebnisse Antiemese](#). Die empfohlene Dosierung liegt bei 5-10 mg in einer täglichen Einmalgabe. Extrapyramidale Nebenwirkungen werden bei Olanzapin aufgrund seiner Zugehörigkeit zu den „Atypika“ nur sehr selten beobachtet, allerdings besteht eine sedierende Wirkung. Olanzapin ist für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) nicht zugelassen.

6.2.1.4.3 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 Patientenakzeptanz 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](#).

6.2.1.4.4 Dimenhydrinat

Dimenhydrinat ist ein H₁-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.

6.2.1.4.5 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 [14]. Zu berücksichtigen ist, dass die Spannweite möglicher Nebenwirkungen über Sedation und Euphorie bis zu Halluzination und Dysphorie reicht.

6.2.2 Komplementäre und alternative Verfahren

6.2.2.1 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 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen.

6.2.2.2 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.

8 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.pdf
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. 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](#)
11. 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](#)
12. 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.
13. 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](#)
14. 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](#)
15. 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](#)

14 Anhang Emetogenes Risiko medikamentöser Tumorthherapie

[Tabelle - Emetogenes Risiko medikamentöser Tumorthherapie](#)

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Karin Jordan

Martin-Luther-Universität
Klinik für Innere Medizin IV
Hämatologie/Onkologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
Tel: 0345 557-2019
Fax: 0345 557-2950
karin.jordan@uk-halle.de

Dr. 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. Petra Feyer

Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Vivantes Klinikum Neukölln
Rudowerstr. 48
12351 Berlin
Tel: 030 130 14 20 80
petra.feyer@vivantes.de

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

Klinikum Neuperlach
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
81737 München
Tel: 089 6794-2651
Fax: 089 6794-2448
meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de

PD Dr. med. Karin Oechsle

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Medizinische Klinik II
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 74100
Fax: 040 741058841
k.oechsle@uke.de

PD Dr. Florian Strasser

Kantonsspital St.Gallen
Klinik für Onkologie/Hämatologie
Rorschacherstrasse 95
9007 St.Gallen
Tel: 0041 71 494 10 62
florian.strasser@kssg.ch

Prof. Dr. Ewald Wöll

Krankenhaus St. Vinzenz
Sanatoriumstraße
6511 Zams
Tel: 0043 5442 600
Ewald.Woell@krankenhaus-zams.at

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen