

## Antiemetische Leitlinien in der Onkologie – Unterschiede und Umsetzung in der Praxis

K. Jordan<sup>1</sup>, P. Feyer<sup>2</sup>, H.-P. Lipp<sup>3</sup>, F. Overkamp<sup>4</sup>, J. Schilling<sup>5</sup>, H. Strik<sup>6</sup>, P. Ortner<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

<sup>3</sup> Apotheke des Universitätsklinikums Tübingen

<sup>4</sup> Praxis und Tagklinik für Onkologie und Hämatologie, Recklinghausen

<sup>5</sup> Gynäkologische Arztpraxis Wönnichstraße, Berlin

<sup>6</sup> Neurologische Universitätsklinik der Philipps Universität Marburg

<sup>7</sup> Apothekerin und Medizinjournalistin, München

K. Jordan<sup>1</sup>, P. Feyer<sup>2</sup>, H.-P. Lipp<sup>3</sup>, F. Overkamp<sup>4</sup>, J. Schilling<sup>5</sup>, H. Strik<sup>6</sup>, P. Ortner<sup>7</sup>

**Trotz relevanter Fortschritte in den letzten 20 Jahren sind Übelkeit und Erbrechen belastende Nebenwirkungen vieler onkologischer Therapien. Sekundäre Ursachen wie Dyspepsie, Obstipation oder metabolische Störungen können diese unerwünschte Wirkung noch verstärken. Die Strategie der Antiemese für die akute und verzögerte Phase der Übelkeit und des Erbrechens muss vor Beginn der Therapie klar definiert und umgesetzt werden, da eine spätere erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung nur noch bedingt wirksam ist. Selbst bei Cisplatin-haltigen Chemotherapien können derzeit durch die kombinierte antiemetische Therapie Übelkeit und Erbrechen bei bis zu 70-90% der Patienten verhindert werden. Mehrere onkologische Fachgesellschaften geben regelmäßig aktualisierte Guidelines zur Antiemese heraus, deren Empfehlungen aber nicht vollständig deckungsgleich sind. Trotz dieser Unterschiede sollte eine praktische, möglichst leitliniengerechte Umsetzung der Antiemese in allen beteiligten Disziplinen erfolgen, um die Erfolge einer onkologischen Therapie nicht zu gefährden und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten so weit wie möglich aufrecht zu erhalten.**

**Supportivtherapie – Königsdisziplin in der Onkologie**

Zu Recht kann die Supportivmedizin als Königsdisziplin der Onkologie bezeichnet werden, denn ohne adäquate supportive Maßnahmen sind moderne onkologische Therapien nicht durchführbar. Als eine der wichtigsten Disziplinen im Rahmen supportiver Konzepte gilt die Antiemese. Dort konnten in den letzten 20 Jahren große Fortschritte erzielt werden (Tab. 1).

Die Existenz eines von Wang und Borison vor 60 Jahren postulierten zentralen Brechzentrums in der Medulla oblongata wurde inzwischen verworfen. Nunmehr scheinen komplexe Netzwerke neuronaler Verflechtungen innerhalb der ventralen Medulla oblongata, unter Einbezug verschiedener neuroanatomischer Strukturen (Nucleus tractus solitarii, Nucleus dorsalis nervi vagi, Nucleus ambiguus und Area postrema synonym Chemorezeptor-Trigger-Zone), afferente Informationen zu

verarbeiten und den Vorgang der Emesis zu generieren. Die Gesamtheit dieser Strukturen wird als Schaltstelle („central pattern generator“) bezeichnet. Nach derzeitiger pathophysiologischer Auffassung sind die wesentlichen an der Chemotherapie-induzierten Emesis

beteiligten Neurotransmitter Serotonin und Substanz P. Auf diesen Erkenntnissen beruht die Entwicklung wichtiger Substanzen zur Verhinderung der Emesis. Der Stützpfeiler der modernen Antiemese sind die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA). Weitere

2

Jahr	Entwicklung in der Antiemese	Bedeutung
1950	Keine Möglichkeiten zur Linderung der Emesis	
bis Anfang der 1990er Jahre	Einsatz von Steroiden, Cannabinoide und Dopaminantagonisten	Unspezifische Antiemese, unzureichende Effektivität
1990 in UK 1991 in DE	Einführung von Ondansetron als erster 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonist (5-HT <sub>3</sub> -RA/Setron)	Erstmals effiziente Prophylaxe von Erbrechen und Übelkeit möglich (v. a. der akuten Emesis)
1992-1995	Einführung weiterer Setrone	
Mitte der 1990er Jahre	Etablierung der Kombination von i. v. verabreichtem 5-HT <sub>3</sub> -RA und Glukokortikoid	Goldstandard in der Antiemese
2003	erster NK <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist Aprepitant	Bessere Prophylaxe besonders bei der verzögerten Emesis, aber auch in der akuten Phase
2005	Palonosetron als langwirksamer 5-HT <sub>3</sub> -RA mit sehr hoher Rezeptorbindungsaffinität	Wirksamkeit in akuter und verzögerter Phase der Emesis
2010	Intravenöser NK <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist Fosaprepitant	Dreierkombination aus NK <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist + Steroid + Setron nur am Tag 1 möglich
2011	Marktrücknahme von Dolasetron i.v. wegen kardiovaskulären Risiken (Verlängerung des QT-Intervalls)	

Tab. 1: Entwicklung der Antiemese.

<sup>1</sup>Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, <sup>2</sup>Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin <sup>3</sup>Apothekerin des Universitätsklinikums Tübingen, <sup>4</sup>Praxis und Tagklinik für Onkologie und Hämatologie, Recklinghausen, <sup>5</sup>Gynäkologische Arztpraxis Wönnichstraße, Berlin, <sup>6</sup>Neurologische Universitätsklinik der Philipps Universität Marburg, <sup>7</sup>Apothekerin und Medizinjournalistin, München

Fachgesellschaft	MASCC-ESMO	NCCN	ASCO
Update	2010	2012	2011
Veröffentlichung	Online sowie Abdruck in Annals of Oncology, Dias mit den Leitlinien in unterschiedlicher Sprache erhältlich	Nur Webpage Nur englisch	Online sowie Abdruck im Journal of Clinical Oncology Nur englisch
Basis	Evidenz	Konsensus	Evidenz
Komplexität	Einfach (gute Visualisierung)	Wirkt sehr komplex	Moderat (mittlerweilige Visualisierung)

Tab. 2: Übersicht über die wichtigsten Leitlinien zur Antiemese.

wichtige Antiemetika sind die Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK<sub>1</sub>-RA) und Glukokortikoide (GK). Andere Substanzen wie Neuroleptika oder Benzodiazepine spielen zwar als eigentliche Antiemetika keine große Rolle, sie können aber durchaus eine sinnvolle Ergänzung z.B. bei ängstlichen Patientinnen oder bei Versagen auf die konventionelle Antiemese darstellen. Dopaminantagonisten wie Metoclopramid werden zwar in der Praxis noch häufig eingesetzt, sind aber für den Firstline-Einsatz in keiner Leitlinie sinnvollerweise mehr reflektiert.

Häufigster Grund für Emesis und Nausea in der Onkologie ist die Verabreichung einer Chemotherapie. Darüber hinaus verursacht auch die Radiotherapie Erbrechen. Ebenso kann es z.B. in der Neuroonkologie durch

einen erhöhten intrakraniellen Druck (allgemeiner Hirndruck, infratentorielle Tumoren) zu Nausea und Emesis kommen. Allerdings sollten auch Nausea und Emesis durch Gastritis/Magenulcus und antizipatorische/psychogene Vorgänge nicht vernachlässigt werden.

### Die verschiedenen Leitlinien zur Antiemese

Verschiedene internationale Organisationen und Fachgesellschaften veröffentlichten Leitlinien zur antiemetischen Prophylaxe, die fortlaufend aktualisiert werden (Tab. 2). Die wichtigsten Leitlinien sind momentan die Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer MASCC/ESMO [1], der American Society of Clinical Oncology ASCO [2] und die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network NCCN [3]. Die Leitlinien sind im Prinzip sehr ähnlich, aber es gibt Details, in denen sie sich unterscheiden. Dies macht die Anwendbarkeit in der Praxis mitunter schwierig. Daher wäre ein gemeinsamer Konsensus über alle Leitlinien anstrebenswert.

### Die Anwendbarkeit der verschiedenen Leitlinien

Darüber hinaus gibt es speziell für Deutschland die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen

in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft/DKG. Diese basieren auf den MASCC-Leitlinien. Sie sind in deutscher Übersetzung als eine von der MASCC autorisierte Version auf der Webseite der ASORS zu finden [4].

### Emetogenes Potenzial der verschiedenen Substanzen

Der wichtigste Risikofaktor ist nach wie vor das Zytostatikum. Sowohl die MASCC- als auch die ASCO-Leitlinien unterscheiden in hoch, moderat, gering und minimal emetogen (Abb. 1). In den jeweiligen Updates werden auf empirischer Basis die Substanzen nach ihrem emetogenen Potenzial geordnet. Zudem erfolgt eine Unterteilung in intravenös zu applizierende und orale Substanzen. Gerade orale Zytostatika werden in ihrer Emetogenität noch häufig unterschätzt. Beispielsweise verursacht Procarbazin starke Übelkeit und Erbrechen und muss in den Risikobereich hoch emetogen eingeordnet werden.

Der größte Unterschied zwischen ASCO- und MASCC-Leitlinien besteht darin, dass die ASCO die Kombinationschemotherapie aus Anthrazyklin plus Cyclophosphamid (AC) mittlerweile als hoch emetogen einstuft (Update 2011) [6]. Auch die NCCN-Empfehlungen folgen dieser Einstufung von AC im letzten Update 2012 (Abb. 2).

### Unterschiede/Gemeinsamkeiten der verschiedenen Leitlinien

1. Empfehlungen für hoch emetogene Chemotherapie (HEC): Die zur Prophylaxe der akuten Emesis bei HEC empfohlene Dreierkombination aus 5-HT<sub>3</sub>-RA + Dexamethason und NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist deckt sich in allen drei Leitlinien. Diese Empfehlung ist praxisnah und wird weitgehend umgesetzt. In der von den ASCO-Leitlinien neu als hoch emetogen eingestuft AC-Kombination wird in der akuten Phase ebenfalls die Dreierkombination empfohlen. Im Rahmen der NCCN-Leitlinien wird bei AC Palonosetron als bevorzugter 5-HT<sub>3</sub>-RA in der Dreierkombination genannt.

Chemotherapie	Risiko, ohne Antiemese zu erbrechen	Beispielsubstanzen
Hoch	> 90%	Cisplatin, Streptozotocin, Carmustin, Dacarbazin
Moderat	30-90%	Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Ifosfamid, Oxaliplatin, Irinotecan, Azacitidin*, Bendamustin*
Gering	10-30%	Etoposid, Gemcitabin, 5-FU, Docetaxel, Paclitaxel, Cetuximab, Bevacizumab, Alemtuzumab*, Catumaxumab*, Panitumumab*
Minimal	< 10%	Vincaalkaloide, Bleomycin

\* *Therapeutika, die neu eingestuft wurden*

Abb. 1: Beispielhafter Überblick über das emetogene Potenzial von i.v. Therapeutika.

Emetogenität	Akute Emesis (< 24 h)	→	Verzögerte Emesis (> 24 h)
Hoch/AC-basiert	5-HT <sub>3</sub> -RA + Dex. 12 mg + 125 mg Aprepitant*	→	Dex. 8 mg 2x tgl. + Aprepitant 80 mg
Moderat 30-90%	Palonosetron + Dex. 8 mg	→	Dex. 8 mg 1x tgl. oder 5-HT <sub>3</sub> -RA**
Gering 10-30%	Monotherapie: Dex. oder 5-HT <sub>3</sub> -RA oder D2-RA	→	Keine Behandlung
Minimal < 10%	Keine Behandlung	→	Keine Behandlung

\* oder Fosaprepitant 150 mg nur an Tag 1

RA: Rezeptorantagonist

\*\* Nur, wenn Palonosetron nicht an Tag 1

Dex: Dexamethason

Abb. 2: Komprimierte Fassung der Antiemese unter Berücksichtigung der MASCC-, ESMO- und ASCO-Leitlinien (Quelle: Jordan, DKK 2012) [1, 6].

Für die verzögerte Phase bei HEC wird eine Zweierkombination aus Dexamethason und NK<sub>1</sub>-RA empfohlen (laut ASCO auch bei AC-haltiger Chemotherapie). Die zusätzliche Gabe eines Setrons entfällt.

- Empfehlung für moderat emetogene Chemotherapien (MEC): Zur Prophylaxe der akuten Emesis bei AC wird in den MASCC-Leitlinien eine Dreiertherapie analog zur HEC empfohlen. Für alle anderen moderat emetogenen Therapien wird Palonosetron als der zu bevorzugende 5-HT<sub>3</sub>-RA in Kombination mit Dexamethason übereinstimmend in allen Leitlinien empfohlen. In der verzögerten Phase müssen nur Aprepitant (nach AC) bzw. Dexamethason (bei allen anderen Therapien) gegeben werden.

### Fazit zu den Leitlinien

Zwischen den Leitlinien besteht ein relativ hoher Übereinstimmungsgrad. Die kürzlich aktualisierten ASCO-Leitlinien 2011 wirken auf den ersten Blick sehr pragmatisch und sind offensichtlich unter den deutschen Hämato-Onkologen am besten akzeptiert. Derzeit wird von der ASORS und DGHO eine deutsche S3-Leitlinie Supportivtherapie geplant, die dann auch die Emesis einschließen wird. Diese würde sicherlich die Akzeptanz und auch die praktische Anwendung verbessern.

### Palonosetron hat unter den Setronen eine Sonderstellung

Palonosetron hat die größte Rezeptorbindungsaffinität und die längste Halbwertszeit unter den Setronen (Abb. 3). Palonosetron bindet allosterisch an den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor und setzt eine Internalisierung des Rezeptors in die Zelle in Gang, was seine antagonistische Wirkung über längere Zeit zu unterstützen scheint [7]. Durch die allosterische Bindung und die Rezeptor-Internalisierung durch Palonosetron wird wahrscheinlich ein Cross-Talk zwischen den NK<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren aktiviert. Diese indirekte Beeinflussung des NK1-Rezeptors könnte zusätzlich die substanzspezifische Wirksamkeit in der verzögerten Phase u.a. erklären.

Palonosetron ist wie die anderen Setrone gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Obstipation und Kopfschmerzen. Zu einer ALT-Erhöhung kommt es laut einer Studie bei nur 0,2% der Patienten (0,25 mg), bei älteren Setronen bei 2,1% bzw. 3,1% [5]. Im Gegensatz zu anderen Setronen werden die EKG-Parameter einschließlich QT-Intervallverlängerungen selbst bei zehnfach höheren Dosen als sie therapeutisch zur Anwendung kommen, nicht verändert [8].

### Einstufung in den Leitlinien und der Praxis

Palonosetron wird in den verschiedenen Leitlinien bei MEC explizit als

bevorzugter 5-HT<sub>3</sub>-RA empfohlen: Diese Empfehlung beruht auf 2 Studien, die eine signifikante Überlegenheit von Palonosetron gegenüber Setronen der ersten Generation zeigten [9, 10].

Eine aktuelle Meta-Analyse der wichtigsten 4 multizentrischen klinischen Phase-III-Studien sowohl bei MEC als auch bei HEC belegt zudem, dass die komplette Response durch Palonosetron (0,25 mg und 0,75 mg) während der akuten, verzögerten und gesamten Phase (Tag 1-5) signifikant höher ist als unter älteren 5-HT<sub>3</sub>-RAs [11, 5]. Auch die Übelkeit wurde durch Palonosetron besser kontrolliert. Diese Daten bestätigen sich auch im normalen Praxisalltag [12]. In vielen Zentren ist Palonosetron inzwischen Standard, insbesondere in der ambulanten gynäkologischen Onkologie, z.B. Palonosetron in Kombination mit Dexamethason 8 mg über 3 Tage bei Patientinnen (Alter < 50 Jahre) im Rahmen von AC/EC-Protokollen [13].

Eine Mischung von 0,25 mg Palonosetron-HCl, 150 mg Fosaprepitantdimeglumin und 12 mg Dexamethason-21-dihydrogen-phosphat in 50 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung ist über mindestens 24 h bei Raumtemperatur physikochemisch stabil [14]. Eine solche „all-in-one“ Mischung kann die tägliche klinische Praxis der Antiemese (als i.v.-Kurzinfusion 30 min vor Chemotherapie-Gabe) deutlich erleichtern.

### Erfahrungen in weiteren Therapiegebieten

Inzwischen gibt es auch erste kleinere Studien bei Kindern, die die guten Erfahrungen bei Erwachsenen bestätigen [15]. Eingesetzt wurde Palonosetron in einer Dosis von 5 µg/kg i. v. In der Hochdosischemotherapie gibt es ebenfalls erste, positive Erfahrungen mit Palonosetron [16]. Weiter in Studien untersucht wird sicher auch die Kombination von Dexamethason und Palonosetron mit dem Neuroleptikum Olanzapin [17].

### Fazit zu Palonosetron

Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist Palonosetron weist klare Vorteile in der Pharmakodynamik und -kinetik ge-

Parameter	Dolasetron (Anemet®)	Tropisetron (Navoban®)	Granisetron (Kevtril®)	Ondansetron (Zofran®)	Palonosetron (Aloxi®)
Dosierung (Empfehlung)	1x100 mg i.v. oder 1x100 (-200) mg p.o.	1x5 mg i.v. oder 1x5 mg p.o.	1(-3)x10-40 µg/kg/d i.v. oder 1x(1-) 2 mg p.o.	1(-4)x8 mg i.v. oder 1(-2)x8 mg p.o.	1x0,25 mg i.v. oder 1x0,5 mg p.o.
Rezeptoraffinität (pKi)	7,70	8,79	8,91	8,19	10,6
Clearance	109 l	554 l	154-228 l	160 l	0,16 l/h/kg
T (1/2)	7,5 h	ca 7 h	9 h	4 h	37 h
Bioverfügbarkeit n. oraler Gabe (%)	75	50-66 (20-100 mg)	60	60	90-100
Metabolisierung über...	Carbonylreduktase Cyp2D6	Cyp2D6	Cyp3A4	Cyp3A4, Cyp1A2, Cyp2D6	Cyp3A4, Cyp1A2, Cyp2D6

Abb. 3: Pharmakologischer Vergleich der Setrone (modifiziert nach [7]).

genüber älteren 5-HT<sub>3</sub>-RA auf. Im Unterschied zu den älteren Vertretern ist Palonosetron offensichtlich auch in der verzögerten Phase wirksam. Seine überlegene klinische Wirksamkeit wurde kürzlich im Rahmen einer Meta-Analyse bestätigt. In Deutschland ist Palonosetron als Ampulle mit 0,25 mg Wirkstoff und als Weichkapsel mit 0,5 mg Wirkstoff erhältlich.

### Bedeutung der Leitlinien in onkologischen Spezialgebieten

#### Emesis in der Neuroonkologie

Erfahrungsgemäß ist bei den meisten Chemotherapien in der Neuroonkologie Übelkeit/Erbrechen nur wenig ausgeprägt und durch Gabe eines 5-HT<sub>3</sub>-RA gut zu beherrschen. Häufiger findet sich aber eine prolongierte Übelkeit wie z.B. bei mehrtägiger Gabe von Temozolomid [18]. Für dieses spezielle Therapiesetting sind lang wirksame Antiemetika wünschenswert, wobei beim Einsatz von 5-HT<sub>3</sub>-RA eine mögliche Obstipation zu beachten ist – insbesondere wenn sich die Chemotherapie und damit auch die Antiemese über mehrere Tage erstreckt. Es gibt eine erste Studie zur Effektivität von Palonosetron als Antiemetikum in der Behandlung maligner Gliome. Im Rahmen der Standardtherapie mit Temozolomid über 5 Tage wurde Palonosetron nur an Tag 1 i. v. verabreicht und eine gute antiemetische Wirkung beobachtet [19].

#### Fazit zu Emesis in der Neuroonkologie

Prolongierte Übelkeit und Erbrechen unter Temozolomid sind nicht selten. Bisher findet allerdings die Emesis in der Neuroonkologie nicht genügend Berücksichtigung und wird auch nicht in den neuroonkologischen Leitlinien widergespiegelt. Eine größere Verbreitung von Informationen über die modernen Möglichkeiten der differenzierten antiemetischen Therapie wäre wünschenswert.

#### Emesis in der Radioonkologie

Mehr als 50-80% der Strahlentherapie-Patienten leiden unter Übelkeit und Erbrechen (RINV) [20]. Dies gilt insbesondere auch für HNO-Patienten, die mittels Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) bestrahlt werden. Bis zu 70% dieser Patienten leiden unter Nausea, bei gleichzeitiger Chemotherapie sogar 91%. Ähnlich schwerwiegende Nebenwirkungen hat eine IMRT auch im gastrointestinalen Bereich.

Die antiemetische Prophylaxe der RINV ist häufig unzureichend: Im Rahmen einer Studie bewertete ein Drittel der Patienten mit RINV, ihre antiemetische Behandlung als nicht ausreichend [21]. Die Antiemese sollte möglichst den kompletten Zeitraum der Bestrahlung – in der Regel 6-8 Wochen – abdecken. Die Inzidenz, Schwere und der Zeitpunkt

des Auftretens der Emesis sind abhängig von der Bestrahlungs-Lokalisation, -Dosis und -Feldgröße. Zusätzlich überschneiden sich akute und verzögerte Nausea und Emesis, Substanzen wie z.B. Palonosetron bieten sich aufgrund ihrer verlängerten Wirkdauer an.

Für die Antiemese bei hoch emetogener Radiotherapie empfehlen die MASCC/ESMO-Leitlinien einen 5-HT<sub>3</sub>-RA in Kombination mit Dexamethason wie auch bei der moderat emetogenen Radiotherapie, wobei in diesem Setting das Dexamethason als optional angesehen wird (Abb. 4). Unter einer niedrig emetogenen Therapie können Patienten einen 5-HT<sub>3</sub>-RA als Prophylaxe oder Rescue-Medikation erhalten. Eine minimal emetogene Bestrahlungstherapie erfordert nur eine Rescue-Medikation aus 5-HT<sub>3</sub>-RA oder Dopamin-Rezeptor-Antagonist. Laut ASCO-Leitlinien sollte die Dosierung der 5-HT<sub>3</sub>-RA wie bei Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis erfolgen. Während einer simultanen Radio- und Chemotherapie empfehlen die ASCO-Leitlinien, die antiemetische Therapie nach dem emetogenen Risiko der Chemotherapie auszurichten, außer wenn das Risiko der geplanten Radiotherapie höher ist als das der Chemotherapie.

#### Fazit zu Emesis in der Radioonkologie

Ein Großteil der Strahlentherapie-Patienten leiden unter Übelkeit und

Gruppe	RT-Region	Empfehlung
MASCC	Ganzkörperbestrahlung (TBI)	5-HT <sub>3</sub> -RA + DEX
	Oberes Abdomen	5-HT <sub>3</sub> -RA +/- DEX
	Unterer Thorax, Becken, Kopf & Hals	5-HT <sub>3</sub> -RA*
	Brust, Extremitäten	5-HT <sub>3</sub> -RA** oder DOPA-RA**
ASCO	TBI und oberes Abdomen	Siehe MASCC
	Unterer Thorax	5-HT <sub>3</sub> -RA
	Kopf & Hals, Brust etc.	Rescue Kopf & Hals, siehe MASCC
NCCN	TBI und oberes Abdomen	Siehe MASCC
	Andere Gebiete	Rescue

\* Prophylaxe oder Rescue

5-HT<sub>3</sub>-RA: Serotonin<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonist

\*\* Nur Rescue

DEX: Dexamethason

Abb. 4: Radiotherapie-induzierte Emesis 2012.

Erbrechen (RINV). Diese wird allerdings bis heute unterschätzt und die effektive Prophylaxe stellt aufgrund der vielen Einflussfaktoren eine Herausforderung dar. Gerade bei einer Radiochemotherapie könnten Dreifachkombinationen neuerer Substanzen wie Fosaprepitant plus Palonosetron und Dexamethason Fortschritte erzielen. Dies wird gerade im Rahmen der in Berlin laufenden GAND-Emesis-Pilotstudie überprüft.

### Leitliniengerechte Antiemese in der gynäkologischen Onkologie

#### Erfahrungen aus der Praxis

In der täglichen Praxis besteht laut Studien eine Diskrepanz zwischen der Wahrnehmung der Ärzte und dem tatsächlichen Befinden der Patienten in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen [22]. Inwieweit die antiemetische Prophylaxe in Deutschland den Anforderungen entspricht, wurde im Rahmen einer Untersuchung des BNGO (Bund der Niedergelassenen Gynäkologischen Onkologen) überprüft. Dafür wurden im Zeitraum 11/2007 bis 9/2011 in 34 gynäkologischen, deutschen Praxen die Daten von 1.781 Mammakarzinom-Patienten dokumentiert, die eine Antiemese mit Palonosetron erhielten. Insgesamt erhielten 39% aller Patientinnen mit Mammakarzinom und einer Chemotherapie Palonosetron. Die meisten Patientinnen bekamen eine

adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen (Epirubicin, Doxorubicin). Palonosetron wurde i. v. in einer Dosierung von 0,25 mg einmalig vor der Chemotherapie entweder als Monotherapie, in Kombination mit Dexamethason oder als Dreierkombination mit Dexamethason und Aprepitant verabreicht. Dabei bevorzugte rund ein Drittel der Ärzte die Dreierkombination. Weitere 50% gaben eine Zweierkombination.

Dokumentiert wurden Patientinnen, die mindestens 4 Zyklen einer antiemetischen Therapie mit Palonosetron erhalten hatten. 46% der Patientinnen hatten ein komplettes Ansprechen (CR), d.h. kein Erbrechen und keine Zusatzmedikation. Starke Übelkeit trat nur bei 3% der 1.781 Patientinnen auf. 60% hatten keine verzögerte Übelkeit. Bei 41% der Patientinnen war zusätzlich der Schutz vor Übelkeit sehr gut.

In dieser Analyse zeigte sich, dass viele gynäkologische Onkologen bereits einen Teil der Patientinnen unter AC-haltiger Chemotherapie mit einer Dreifachantiemese unter Einschluss von Palonosetron behandeln, obwohl diese zu dem Auswertungszeitpunkt noch nicht empfohlen wurde. Da es sich aber bei den AC-Patientinnen meist um junge, eher ängstliche Frauen handelte, schätzten die Ärzte das emetogene Risiko für diese Patientinnen als erhöht ein und therapierten sie daher mit der effektivsten Antiemese. Das Therapie-

ergebnis bezüglich der Effektivität der Zweier- versus der Dreierkombination mit Palonosetron bei AC-haltiger Chemotherapie wird gerade ausgewertet. Wie zufrieden die Patientinnen mit dieser individuellen Vorgehensweise sind, zeigte eine weitere Befragung in 34 gynäkologischen Praxen des BNGO. 1.743 Patientenfragebögen wurden ausgewertet. 99% der Patientinnen bewerteten die Betreuung in den Praxen als gut bis sehr gut und 98% der Patientinnen fühlen sich gut bis sehr gut über Nutzen und Risiko aufgeklärt.

### Fazit zu den Erfahrungen aus der Gynäkologie

Eine Dreifachantiemese unter Einschluss von Palonosetron scheint bei jungen AC-Patientinnen eine effektive Prophylaxe darzustellen. Niedergelassene gynäkologische Onkologen behandeln ihre Patientinnen auf der Basis von Leitlinien, berücksichtigen zudem patientenindividuelle Risikofaktoren, wie z.B. das Alter.

### Diskussion, Fazit und zukünftige Aufgaben

Mit den modernen Antiemetika und der prophylaktischen Anwendung gemäß den Leitlinien könnte heute der überwiegende Teil der Patienten emesisfrei sein. Die tatsächliche Umsetzung der Leitlinien im klinischen Alltag ist aber noch nicht flächendeckend vollzogen. Zum Teil liegt dies daran, dass die Emesis als Problem heute nicht mehr so wahrgenommen wird wie noch vor 20 Jahren, da es entscheidende Verbesserungen bei den Antiemetika gegeben hat. Die trotzdem vorhandene Notwendigkeit und das Potenzial für weitere Verbesserungen werden nicht mehr ausreichend wahrgenommen.

In der Praxis zeigt sich, dass persönliche Risikofaktoren in die Therapieentscheidung des Arztes einfließen. Die Leitlinien sind teilweise noch zu akademisch aufgebaut und würden teilweise von einer mehr pragmatischen und praxisnahen Aufarbeitung profitieren. In diesem Sinn sollte eine einfache Handlungsempfehlung zur Antiemese erstellt werden. Übelkeit und Erbrechen unter der Tumorthherapie müssten

häufiger hinterfragt werden, um die Lebensqualität der Patienten auch unter diesen Aspekten zu sichern. Zu fordern ist zudem die Einbindung aller Fachgesellschaften, um eine einheitliche Empfehlung, die evidenzbasiert und praxisnah ist, zu erarbeiten.

**Redaktionelle Mitarbeit:**  
**Bettina Reich, Hamburg**

**Diese Übersicht wurde in einem Expertenmeeting im November 2011 in Berlin sowie in einem Symposium im Rahmen des DKK erarbeitet.**

## Literatur

- Leitlinien der MASCC unter [www.masscc.org](http://www.masscc.org), letzte Aktualisierung April 2011, Roila, F. et al. (2010) „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* 21 (Suppl 5): v232-v243
- Leitlinien der American Society of Clinical Oncology ASCO unter [www.asco.org](http://www.asco.org), letzte Aktualisierung November 2011
- Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network, NCCN unter [www.nccn.org](http://www.nccn.org), jährliche Aktualisierung, letzte Version 1/2012
- ASORS/DKG-Leitlinien unter [http://www.onkosupport.de/e974/e2538/e2539/e3567/MASCC\\_Guidelines\\_German\\_2011.pdf](http://www.onkosupport.de/e974/e2538/e2539/e3567/MASCC_Guidelines_German_2011.pdf)
- Barbour SY, Morrow GR, Ahmed R (2011). Analysis of phase III clinical studies for palonosetron, ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *J Clin Oncol.* 1;29(25): 9091
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. (2011) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 1;29(31):4189-98
- Rojas C, Stathis M, Thomas AG, et al. (2008) Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Anesth Analg* 2008; 107: 469-78
- Gonullu G, Demircan S, Demirag MK, et al. (2011) Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer*, Epub ahead of print
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. (2003) Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473-82
- Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. (2003) 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*;14:1570-77
- Schwartzberg L, et al. (2001) Supportive Care in Cancer;19 (suppl 2): 67-370, abstract 422
- Hatoum HAT, Lin S, Buchner D, et al. (2010) Chemotherapy-induced nausea and vomiting-associated hospital and ER visits in real-world practice: Palonosetron versus other 5-HT<sub>3</sub>-RA anti-emetic regimens. *J Clin Oncol*, 28: 15s; abstr 9127
- Celio L, Bonizzoni E, Bajetta E, et al. (2011) Effect of age on treatment outcome to palonosetron (PALO) plus 1-day dexamethasone (DEX) for the prevention of nausea and vomiting in women receiving anthracycline plus cyclophosphamide (AC)-based chemotherapy: A meta-analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol*;29 (suppl); abstr e19536
- Lipp HP, Gfrörer W, Herbst N, et al. (2011) *Support Care Cancer* 19 (Suppl 2):67-370
- Schroeder H, Nadaraja S, Rosthoef S, et al. (2011) Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*; 29; abstr 9535
- Giralt SA, Mangan KF, Maziarz RT, et al. (2011) Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol*; 22 (4):939-946
- Navari RM, Gray SE, Kerr AC, et al. (2010) Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:15s, suppl; abstr 9020
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. (2010) Phase II trial of continuous dose intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 28(12):2051-7
- Rozzi A, Nardoni C, Corona M, et al. (2011) Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: a phase II study. *Support Care Cancer*; 19(5):697-701
- Danjoux CE, Rider WD, Fitzpatrick PJ, et al. (1979) The acute radiation syndrome. A memorial to William Michael Court-Brown. *Clin Radiol*;30:581-4
- Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. (2009) One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Supportive Care in Cancer* 2009;17(1):23-32
- Grunberg S, Deuson RR, Mavros P, et al. (2004) Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261-68

