

## Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie – Problem erkannt, Problem gebannt



### Interview mit PD Dr. Sylvie Lorenzen, München

Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie sind unangenehme und von den Patienten sehr gefürchtete Nebenwirkungen. Durch eine moderne antiemetische Prophylaxe gemäß Leitlinien lassen sich diese Nebenwirkungen bei der Mehrzahl der Patienten verhindern. Bei moderat emetogener Chemotherapie gilt heute die Kombination aus Palonosetron und Dexamethason als empfohlener Therapiestandard.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Was verbirgt sich hinter dem Begriff moderat emetogene Chemotherapie?

**LORENZEN:** Die emetogene Potenz eines Medikaments ist die entscheidende Einflussgröße für die Ausprägung von Übelkeit und Erbrechen. Daneben bestimmen die Darreichungsform sowie die Dosis des Chemotherapeutikums die emetogene Wirkung. Unter moderat emetogener Chemotherapie versteht man ein Risiko, dass bei 30-90% der Patienten Übelkeit und/oder Erbrechen auftreten, unter der Voraussetzung, dass keine antiemetische Prophylaxe verabreicht wird.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Sind Übelkeit und Erbrechen inzwischen „ein gelöstes Problem“ bei moderat emetogener Chemotherapie?

**LORENZEN:** Insgesamt wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte bei der antiemetischen Therapie moderat emetogener Chemotherapien erzielt. Für Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie bekommen, ist die Therapie mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason nach den aktuellen Leitlinien (MASCC/

ESMO; NCCN; ASCO) der empfohlene Standard. Insbesondere die Therapie der verzögerten Nausea und Emesis bei moderat emetogener Chemotherapie hat sich durch die Therapie mit Palonosetron, das als einziges Setron in dieser Indikation wirksam ist, entscheidend verbessert. Ein weiterhin ungelöstes Problem stellen die Patienten dar, bei denen trotz leitlinienengerechter Antiemese die Übelkeit und das Erbrechen nicht befriedigend kontrolliert werden können. Hier liegen vermutlich andere pathophysiologische oder metabolische Vorgänge zugrunde. Hier sind Studienergebnisse zur Kombination von Palonosetron mit einem NK1-Antagonisten wie Aprepitant wünschenswert.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Welche Strategie wenden Sie an, um Ihren Patienten Übelkeit und Erbrechen möglichst zu ersparen?

**LORENZEN:** Als ganz wichtig empfinde ich eine gute Patientenaufklärung, damit die Patienten darauf vorbereitet sind, sollte es trotz der Antiemese unerwartet zu Erbrechen und/oder Übelkeit kommen. Für alle Fälle kann man den Patienten eine Bedarfsmedikation mitgeben. An unserer

Klinik führen wir konsequent von Anfang an eine leitlinienengerechte Prophylaxe durch, damit es möglichst gar nicht zu diesen Effekten der Chemotherapie kommt. Mit der Therapie von Aloxi® haben wir die Erfahrung gemacht, dass es nur selten zu Übelkeit und noch seltener zu Erbrechen kommt.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Sind die Leitlinien hilfreich bei der Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen? Welche Leitlinien sind relevant?

**LORENZEN:** Es steht mittlerweile außer Zweifel, dass eine leitlinienorientierte Therapie zu besseren Therapieergebnissen in der Onkologie führt. Die für die antiemetische Therapie bei Chemotherapie relevanten Leitlinien sind die Leitlinien der MASCC/ESMO von 2010, ASCO von 2011 und des NCCN von 2012.

MASCC/ESMO und ASCO Guidelines empfehlen für die akute Prophylaxe bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) explizit die Kombination aus Palonosetron und Dexamethason. Auch die NCCN Guidelines empfehlen bei moderat emetogener Chemotherapie Palonosetron als bevorzugten 5-HT<sub>3</sub>-RA.

Sowohl MASCC als auch NCCN Leitlinien kategorisieren AC-Kombinationen inzwischen als hochemetogen. Diese sollten mit einer Dreierkombination aus 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist, NK1-Antagonist und Dexamethason behandelt werden.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Welche Medikamente bzw. Substanzklassen bilden gemäß den Leitlinien das Gerüst der modernen antiemetischen Therapie?

**LORENZEN:** Zu den Basisantiemetika zählen: Setrone/5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, z.B. Palonosetron, Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist z.B. Aprepitant, Fosaprepitant und Kortikosteroide, v.a. Dexamethason. Als Bedarfsmedikamente werden verschiedene Substanzen eingesetzt, deren Einsatz bis auf das Neuroleptikum Olanzapin mehr oder weniger empirisch ist. Systematische Studien hierzu gibt es nur wenige. Hierzu zählen: Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, z.B. MCP; Benzodiazepine, z.B. Lorazepam und Cannabinoide, z.B. THC.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Was unterscheidet Palonosetron von anderen Serotoninantagonisten?

**LORENZEN:** Palonosetron ist der einzige Vertreter einer neuen Substanzgeneration der Setrone. Pharmakodynamisch hat Palonosetron eine wesentlich höhere Rezeptoraffinität und eine um ein Vielfaches längere Halbwertszeit als ältere Setrone. Damit muss man die Substanz nur einmal pro Zyklus vor der Chemotherapie entweder als Kurzinfusion geben oder in Form einer Kapsel einnehmen. Palonosetron ist das einzige Setron mit Wirksamkeit, sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV). Dies erklärt man sich durch einen so genannten Rezeptor-Crosstalk zwischen dem Serotonin-Rezeptor und dem benachbarten NK1-Rezeptor, der Einfluss auf die verzögerte Phase hat. Diese pharmakologischen Erkenntnisse

setzen sich in klinische Vorteile um. Bei akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen war Palonosetron in Metaanalysen wirksamer als alle älteren Setrone. Bei verzögerter Übelkeit und Erbrechen ist es überhaupt das einzige wirksame Setron.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Wie sind Ihre persönlichen Erfahrungen mit der Antiemese unter Einschluss von Palonosetron?

**LORENZEN:** Insgesamt ist dieser Schutz sehr wirksam. Patienten, die zur Prophylaxe von moderat emetogener Chemotherapie eine Therapie mit Palonosetron erhalten, zeigen häufig keine oder nur milde Formen von CINV, die wenn überhaupt nur in leichter Übelkeit besteht. Hier kann man, falls notwendig, mit einer der genannten Bedarfsmedikationen ergänzen.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Wie wird Aloxi® angewendet?

**LORENZEN:** Wie pharmakodynamische und klinische Studien – so auch eine soeben in Supportive Care in Cancer von Boccia et al. publizierte Phase-III-Studie – zeigen, ist die einmalige prophylaktische Gabe von Palonosetron 0,5 mg oral hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar mit der intravenösen Applikation von 0,25 mg. Dies gibt uns die Freiheit zu entscheiden, welche Applikationsform für welchen Patienten in welcher Situation am besten geeignet ist. Es kann daher individuell mit dem Patienten die gewünschte Darreichungsform abgesprochen werden.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Warum ist es so wichtig, Aloxi von Anfang an – also bereits beim 1. Zyklus – einzusetzen?

**LORENZEN:** Die adäquate antiemetische Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapie ist aus mehreren Gründen entscheidend. Zum einen, um den Patienten bereits im 1. Zyklus diese un-

angenehmen Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu ersparen und ihnen die Angst vor weiteren Zyklen zu nehmen, und zum anderen, um dem meist therapierefraktären antizipatorischen Erbrechen vorzubeugen. Darüber hinaus kann die wirksame Kontrolle des akuten Erbrechens gleich zu Beginn einer Therapie das Auftreten der häufig unterschätzten und untertherapierten Symptomatik in der verzögerten Phase unterbinden. Eine bereits aufgetretene Übelkeit oder Erbrechen, eine so genannte Durchbruch-Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen sind viel schwieriger zu kontrollieren, weshalb bereits initial immer eine optimale antiemetische Prophylaxe eingesetzt werden sollte.

**JOURNAL ONKOLOGIE:** Welche direkten Konsequenzen haben Übelkeit und Appetitstörungen für Krebspatienten?

**LORENZEN:** Fragt man Patienten nach ihren Ängsten bei der Chemotherapie, so nennen sie meist Übelkeit und Erbrechen als die am unangenehmsten eingeschätzten und empfundenen physischen Effekte. Daher beeinträchtigen diese Begleiterscheinungen, falls sie eintreten, signifikant die Lebensqualität. Außerdem tragen sie zur Non-Compliance der Patienten bei, mit direkten Auswirkungen auf die Erfolge einer Anti-Tumorthherapie, wenn diese auf Grund von CINV nicht dosiskonform gegeben werden kann oder vorzeitig beendet werden muss. In schweren Fällen von Übelkeit und Erbrechen sind sogar ösophageale Rupturen sowie Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste beschrieben, die unter Umständen eine Hospitalisierung erforderlich machen. Dies kann dazu führen, dass eine potenziell kurative Therapie abgebrochen werden muss. Darauf sollte man es lieber nicht ankommen lassen, sondern eine leitliniengemäße Antiemese von Anfang an in das onkologische Therapiekonzept integrieren.

Vielen Dank für das Gespräch!