

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



Prävention von therapieinduzierter/m Übelkeit und Erbrechen

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Ein interdisziplinärer Konsensus

Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, OA Dr. Maximilian Hochmair, Univ.-Prof. Dr. Christian Singer, Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller, Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, Mag. Dr. Robert Terkola, OA Dr. Clemens Leitgeb, Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek, OA DDr. Johann Klocker, Univ.-Doz. Dr. Christian Peters-Engl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelde, Prim. Univ.-Prof. Dr. Otto Burghuber, Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Vorwort



Foto: Archiv

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
Klinische Abteilung für Gynä-
kologie, Univ.-Klinik für Frau-
enheilkunde und Geburtshilfe,
Graz

Die Frau nimmt nicht nur beim Vorliegen gynäkologischer Malignome eine Sonderstellung in der Onkologie ein. In erster Linie wird ihre hormonelle Situation durch Tumorthapien häufig beeinflusst. Eine Amenorrhö und/oder der Verlust der Fertilität oder das Auftreten belastender Wechselbeschwerden stellt eine besonders belastende Einschränkung der Lebensqualität dar. Daneben aber haben insbesondere Studien der letzten Zeit Hinweise dazu erbracht, dass bei Frauen mit onkologischen Therapien die Übelkeit und das Erbrechen weniger gut kontrolliert werden können als bei Männern. Hier kann heute durch den Einsatz moderner Antiemetika wie Neurokinin-1-Hemmer oder 5-HT₃-Serotonin-Antagonisten eine teilweise Kompensation gegenüber Männern erzielt werden.

Das vorliegende Konsensus-Papier hat zum Ziel, die Gruppe der onkologisch Tätigen dahingehend zu sensibilisieren, dass es gerade bei Frauen essenziell ist, die antiemetische Therapie entsprechend den internationalen Leitlinien bereits ab dem ersten Therapiezyklus optimal durchzuführen. Keine „Salvage“-Therapie kann bei anhaltender Übelkeit bzw. anhaltendem Erbrechen das zu Beginn Verabsäumte in der Folge ausgleichen.

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei allen Mitwirkenden an der Erstellung dieses Konsensus-Statements. Insbesondere gilt mein Dank dem Ko-Organisator Professor Günther Steger sowie Magistra Andrea Budin von der Medizin Akademie für deren organisatorische Unterstützung.

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher Für den Inhalt verantwortlich: Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru (Vorsitz), Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, OA Dr. Maximilian Hochmair, Univ.-Prof. Dr. Christian Singer, Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller, Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, Mag. Dr. Robert Terkola, OA Dr. Clemens Leitgeb, Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek, OA DDr. Johann Klocker, Univ.-Doz. Dr. Christian Peters-Engl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelde, Prim. Univ.-Prof. Dr. Otto Burghuber, Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet Projektverantwortung: Mag. Andrea Budin Titelbild: Margot Holzapfel Bild Seite 3: John Foxx Images™ Lektorat: Karl Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Sonja Vetter, Johannes Spandl Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 25.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Firmen CSC und MSD.



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Prävention von Übelkeit und Erbrechen

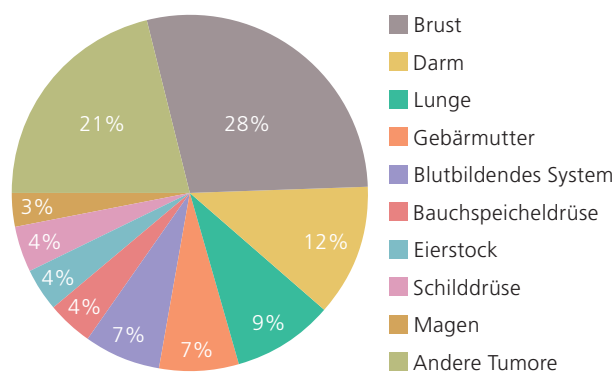
1. Allgemeines und Fragestellung	4
2. Ursachen von Emesis und Nausea während einer Chemotherapie	4
3. Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor	4
4. Unterschiedliche Effektivität der antiemetischen Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht?	5
5. Risikofaktoren und ihre klinische Gewichtung	5
6. Praktische Umsetzung internationaler Leitlinien	6
7. Prävention bei Chemotherapie ...	6
7.1. ... mit hohem Risiko für Emesis und Nausea	
7.2. ... mit moderatem Risiko für Emesis und Nausea	
7.3. ... mit niedrigem Risiko für Emesis und Nausea	
7.4. Prävention von verzögertem Erbrechen und verzögerter Übelkeit	
7.5. Antizipatorisches Erbrechen	
7.6. Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei zielgerichteten Therapien	
7.7. Fosaprepitant	
8. Die Rolle der Kortikosteroide und deren Dosierung in der antiemetischen Therapie	9
9. Therapien beim Versagen der primären antiemetischen Therapie („Salvage“-Therapien)	9
10. Übersicht über die direkten Kosten für eine antiemetische Therapie	9
11. Zusammenfassung	10



1. Allgemeines und Fragestellung

Mehr als 16.500 Frauen erkrankten 2008 in Österreich neu an Krebs (Quelle: Statistik Austria 2010). Die häufigste Krebserkrankung bei Frauen ist das Mammakarzinom, gefolgt von bösartigen Erkrankungen des Darms und der Lunge (siehe Abbildung 1). Trotz Fortschritten in der Krebsbehandlung stellen auch heute noch Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen ein wesentliches klinisches Problem dar (Lindley et al. 1999). Auch wenn mittlerweile gut wirksame Antiemetika auf dem Markt sind, leiden insbesondere Frauen während einer Chemotherapie stärker unter diesen Nebenwirkungen als Männer.

Abbildung 1
Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Österreich (16.562 Frauen=100 %)



Quelle: www.statistikaustria.at

In letzter Zeit kristallisiert sich dieser Gender-Aspekt immer deutlicher heraus. Vor Kurzem hat unter Mitwirkung von Onkologen aus der Frauenheilkunde, Inneren Medizin (Hämatooknologie), Pneumologie sowie Krankenhauspharmazeuten eine Bestandsaufnahme der antiemetischen Therapie in Österreich stattgefunden. In deren Fokus stand die adäquate Behandlung von Frauen mit onkologischen Erkrankungen. Diese Zusammenstellung stellt das Ergebnis dieses Konsensus-Treffens dar.

2. Ursachen von Emesis und Nausea während einer Chemotherapie

Die Ursachen für Emesis und Nausea sind noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein kausaler Zusammenhang mit Strukturen im zentralen und peripheren Nervensystem sowie dem Gastrointestinaltrakt. Bereits 1953 wurde die zentrale Rolle der Chemorezeptor-Triggerzone und des sogenannten „Brechzentrums“ im Gehirn erkannt. Die Chemorezeptor-Triggerzone befindet sich in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels. Das „Brechzentrum“ ist im Nucleus tractus solitarius lokalisiert und ist das zentrale Aufnahmegebiet für emetogene chemische Reize.



Univ.-Prof. Dr. Günther Steger
Klin. Abt. für Onkologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, Wien



OA Dr. Maximilian Hochmair
1. Interne Lungenabteilung,
SMZ Baumgartner
Höhe OWS, Wien



Univ.-Prof. Dr. Christian Singer MPH
Klin. Abt. für Gynäkologie,
Univ.-Klinik für
Frauenheilkunde, Wien



Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller
Klin. Abt. für Gynäkologie,
Univ.-Klinik für
Frauenheilkunde, Wien



Univ.-Prof. Dr. Felix Keil
3. Medizinische Abt.
Hämatologie/Onkologie,
Wilhelminenspital, Wien



Mag. Dr. Robert Terkola
Anstaltsapotheke,
Kaiser-Franz-Josef-
Spital, SMZ Süd, Wien

Abbildung 2
Grafische Darstellung der unterschiedlichen Wirkungsweise von 5-HT₃-Rezeptor- und NK1-Rezeptorantagonisten



Stammhirn Brechzentrum^{1,2}

- Area postrema, Chemorezeptor-Triggerzone
- Nucleus tractus solitarius
Hinterer motorischer Kern des Nervus vagus

Substanz P/Neurokinin-1-(NK1)-Rezeptoren¹
Serotonin/5-HT₃-Rezeptoren¹

GI: Vagale afferente Nerven¹

- Serotonin/5-HT₃-Rezeptoren
- Substanz P/NK1-Rezeptoren

Zytostatika interagieren zum einen direkt mit der Chemorezeptor-Triggerzone, zum anderen kann es über eine Zellschädigung im Gastrointestinaltrakt zur Freisetzung neuroaktiver Substanzen bzw. zu afferenten Signalen über den Nervus vagus und die Nervi splanchnici kommen. In der Chemorezeptor-Triggerzone finden sich Rezeptoren für Dopamin, Serotonin (5-HT₃), Neurokinin 1 (NK1), Histamin und Muscarin. Für Dopamin, Serotonin und die Substanz P konnten mittlerweile Antagonisten entwickelt werden, die erfolgreich in der antiemetischen Therapie eingesetzt werden (siehe Abbildung 2).

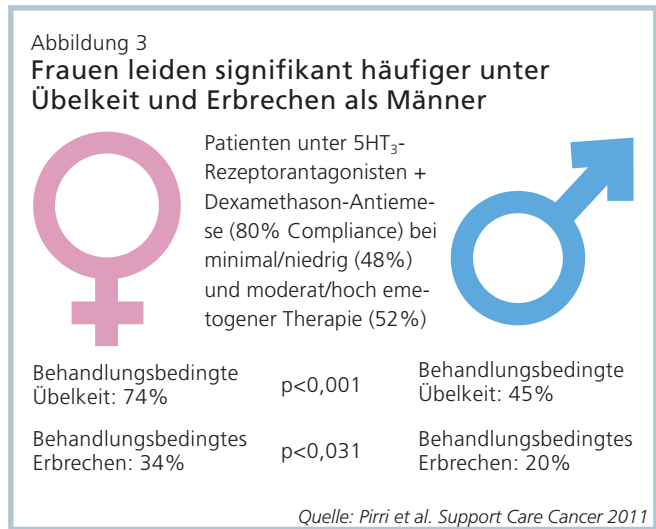
Es werden drei Formen von Emesis und Nausea unter Chemotherapie unterschieden:

1. Akutes Erbrechen/akute Übelkeit:
tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie auf und wird hauptsächlich durch die Serotonin-Freisetzung aus den enterochromaffinen Zellen vermittelt.
2. Verzögertes Erbrechen/verzögerte Übelkeit:
tritt nach 24 Stunden bis fünf Tage nach Chemotherapie auf und ist hauptsächlich durch die Substanz P vermittelt.
3. Antizipatorisches Erbrechen/antizipatorische Übelkeit:
tritt erst nach erfolgter erster Chemotherapie auf und ist als Folge klassischer Konditionierungsprozesse nach vorausgegangener Übelkeit und vorausgegangenem Erbrechen anzusehen.

3. Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor

Frühere Studien mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten haben zum Teil das „weibliche Geschlecht“ als Risikofaktor für Erbrechen und Übelkeit bei Chemotherapie identifiziert (Osaba et al. 1997).

Erst seit kurzer Zeit gilt der Faktor „weibliches Geschlecht“ als besonders starker unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie (Pirri et al. 2011, Levin et al. 2009). So konnte anhand von 200 neu diagnostizierten onkologischen Patienten nachgewiesen werden, dass Frauen, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhielten, signifikant häufiger unter Nausea und Emesis litten als Männer (Pirri et al. 2009). Dies galt auch dann, wenn die Patientinnen eine suffiziente antiemetische Therapie erhielten und die Compliance der Betroffenen mit 80 Prozent als hoch bezeichnet werden konnte (siehe Abbildung 3), und war unabhängig vom Grad der Emetogenität des Chemotherapieschemas.



Neben dem weiblichen Geschlecht waren v.a. noch weitere unabhängige Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen identifiziert worden (Pirri et al. 2011): Die Emetogenität der zum Einsatz kommenden Substanzen, Brustkrebs, Alter <50 Jahren, Behandlungsdauer >3 Monate, antizipatorisches Erbrechen sowie vorausgegangene Operation und vorausgegangene Chemotherapie.

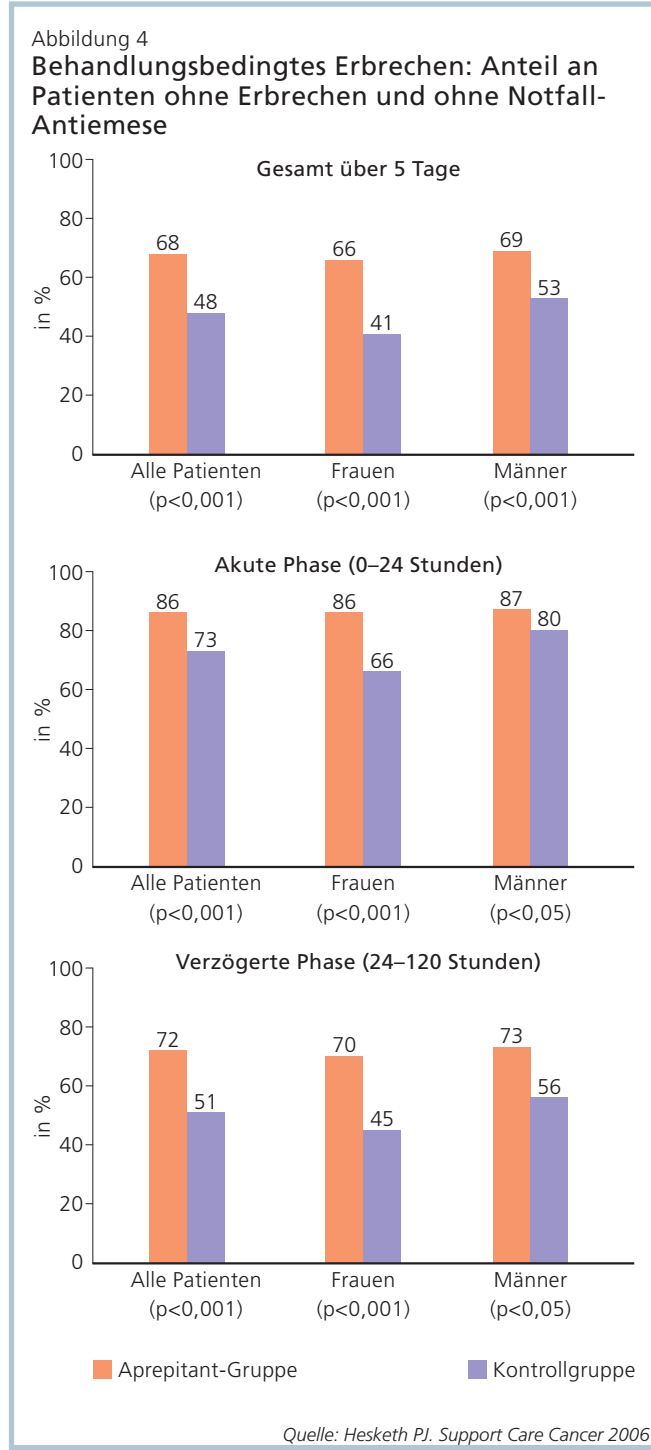
Der Mechanismus für diesen Gender-Unterschied ist nicht bekannt. Vermutet wird einerseits ein genderspezifischer pharmakokinetischer und andererseits ein pharmakodynamischer Unterschied (höhere Rezeptivität der Area postrema bei Frauen). Auch eine antizipatorisch-psychische Komponente spielt eine nicht unwesentliche Rolle. So kommt es bei Frauen, die in der Anamnese unter

- Hyperemesis gravidarum oder
- Reise- und Seekrankheit litten, mit höherer Wahrscheinlichkeit zu chemotherapieinduzierter Nausea und Emesis. Weitere Risikofaktoren, die der Vollständigkeit halber genannt werden sollten, sind Nikotin- und Alkoholkarenz.

4. Unterschiedliche Effektivität der antiemetischen Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht?

Die antiemetische Therapie selbst sollte auch unter einem genderspezifischen Aspekt betrachtet werden. So sind etwa Metoclopramid und 5HT₃-Rezeptorantagonisten der ersten Generation +/- Dexamethason bei Frauen signifikant weniger wirksam als bei Männern.

In einer Studie von Hesketh mit 1.044 Patienten mit der hoch emetogenen Chemotherapie mit Cisplatin profitierten Frauen von einer zusätzlichen Behandlung mit dem NK1-Antagonisten Aprepitant



überproportional stärker als Männer. Dies galt in Hinblick auf das Erbrechen, nicht aber für die Übelkeit (siehe Abbildungen 4 und 5).

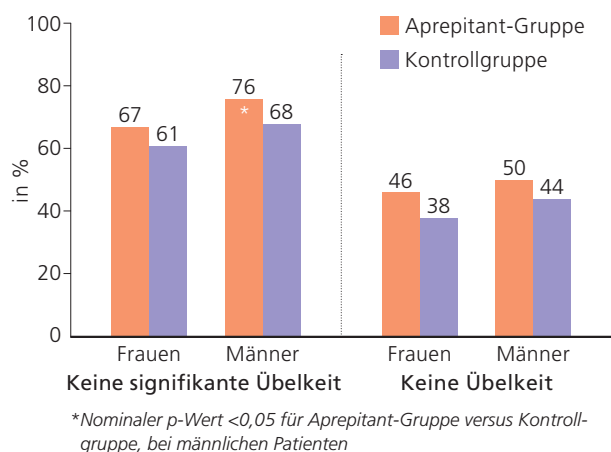
Eine weitere am ESMO-Kongress 2010 präsentierte Studie von Kubota hat gezeigt, dass bei Frauen mit Cisplatin- oder AC/EC-Chemotherapie die Übelkeit durch die Anwendung von Palonosetron, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten der zweiten Generation, günstiger beeinflusst werden kann als durch Granisetron (siehe Abbildung 6 auf Seite 6).

5. Risikofaktoren und ihre klinische Gewichtung

Um Nebenwirkungen von Chemotherapien möglichst zu reduzieren, ist abseits der bereits besprochenen genderspezifischen Aspekte eine ganze Reihe weiterer Faktoren im Vorfeld abzuklären. Ist die

Abbildung 5

Behandlungsbedingte Übelkeit: Anteil an Patienten ohne signifikante Übelkeit bzw. ohne Übelkeit



Quelle: Hesketh PJ. Support Care Cancer 2006

Patientin prämenopausal, ist das Risiko signifikant höher als bei einer Patientin über 50 Jahre (Levin et al. 2009). Generell gilt: Je jünger die Patientin, desto höher die Gefahr von Emesis und Nausea unter Chemotherapie (siehe Tabelle 1 auf Seite 7).

Auf Basis dieser Erkenntnisse kommt der anamnestischen Befragung der Frauen vor Beginn einer Chemotherapie eine wesentliche Rolle zu. Je mehr Informationen zu den oben genannten Faktoren im Vorfeld erhoben werden können, desto exakter können Chemo- und antiemetische Therapie geplant und individuell eingesetzt werden. Im Vorfeld einer Chemotherapie sollte jede Patientin identifiziert werden, bei der mit verstärkter Übelkeit und Erbrechen ge-

rechnet werden muss. Diese Patientin sollte nach dem individuellen „Assessment“ eine adäquate, den internationalen Leitlinien entsprechende, antiemetische Therapie erhalten.

6. Praktische Umsetzung internationaler Leitlinien

Für diese Expertise haben sich die Autoren auf alle drei evidenzbasierte, internationale Leitlinien gestützt: die MASCC/ESMO-, NCCN- und ASCO-Leitlinie (Basch et al. 2011) zu Emesis und Nausea unter Chemotherapie. Auf deren Basis wurde der Fokus auf die Krebspatientin gelegt.

Wie oben ausgeführt, leiden während einer Chemotherapie Frauen häufiger und stärker unter Übelkeit und Erbrechen als Männer. Daher erscheint es insbesondere bei Frauen wesentlich, diese Empfehlungen in die klinische Praxis umzusetzen. Diese Zusammenstellung soll daher die wichtigsten Aspekte der genannten Leitlinien, erweitert um jene Aspekte, die vor allem Patientinnen betreffen, darlegen und Handlungsleitfäden zur optimalen antiemetischen Therapie bei der Krebspatientin liefern. Tabelle 2 auf Seite 7 zeigt die Einteilung der vier Emesis-Risikogruppen.

In den Tabellen 3 und 4 auf Seite 8 sehen Sie die Einteilung der Chemotherapeutika/zielgerichteten Therapien nach ihrem Risiko für Emesis und Nausea.

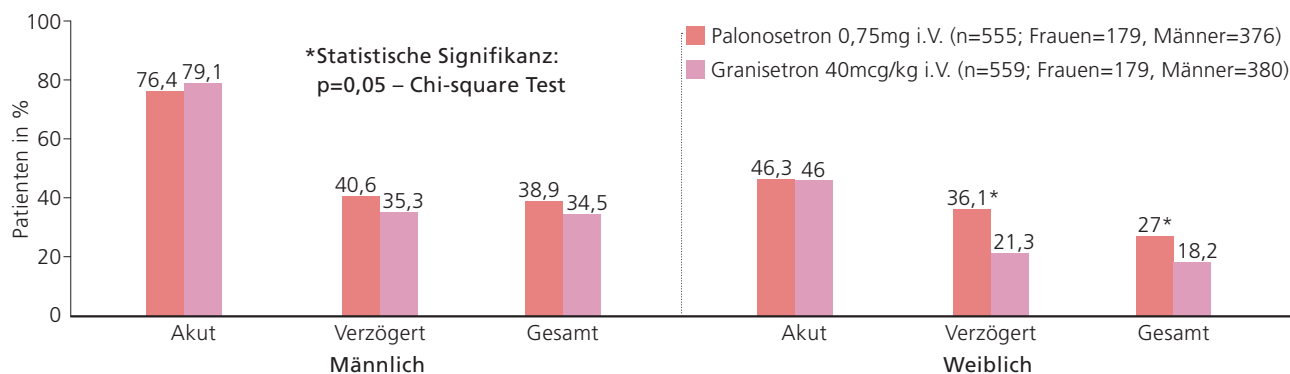
7. Prävention bei Chemotherapie ...

7.1. ... mit hohem Risiko für Emesis und Nausea

Alle drei aktuellen antiemetischen Leitlinien empfehlen zur Prävention akuter Übelkeit und akuten Erbrechens bei Chemotherapie ein

Abbildung 6

Effektivität von Palonosetron versus Granisetron bei hoch emetogener Chemotherapie mit Cisplatin und anthrazyklinbasierter Chemotherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht: fehlende Übelkeit



Quelle: Kubota 2010



OA Dr. Clemens Leitgeb
1. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien



Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek
Klin. Abt. für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien



OA DDR. Johann Klocker
Abteilung Innere Medizin, Landeskrankenhaus Klagenfurt



Univ.-Doz. Dr. Christian Peters-Engl
Gynäkolog. Onkologie, Krankenhaus Hietzing, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelde
Gyn.-geburtshilfliche Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Otto Burghuber
1. Interne Lungenabteilung, SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien

Tabelle 1
Risikofaktoren für Emesis und Nausea

	Erhöhtes Risiko
Geschlecht	weiblich
Chemotherapie	kurze Infusionsdauer (Bolus), hoch emetogene Chemotherapie, Kombinationstherapie, Therapiedauer >3 Monate
Alter	Frauen unter 50 Jahren
Tumor	Höhere Tumorlast
Emesis-Erfahrung	Schwangerschaft, Reisen etc.
Psychisch	Angst vor der Chemotherapie
Negative Vorerfahrungen mit Chemotherapie	wesentlicher Faktor
Zustand nach Operation vor Chemotherapie	ja

Quellen: Levin et al. 2009, Pirri et al. 2010, Osaba et al. 1997, Hesketh et al. 2006 und 2010, Hursti et al. 1996

Tabelle 2
Die vier Emesis-Risikogruppen (MASCC/ESMO-Leitlinien)

Hoch	Risiko bei fast allen Patienten (>90%)
Moderat	Risiko bei 30% bis 90% der Patienten
Gering	Risiko bei 10% bis 30% der Patienten
Minimal	Risiko bei weniger als 10% der Patienten

Quelle: nach: Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC 2010)

- dreifaches Kombinationsschema. Dieses soll aus
1. Einzeldosen eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten,
 2. Dexamethason und
 3. Aprepitant

VOR Beginn der Chemotherapie bestehen (siehe Tabelle 5 auf Seite 8), wobei entsprechend einer der drei Leitlinien (NCCN) als 5-HT₃-Rezeptorantagonist Palonosetron der Vorzug gegeben werden sollte. Die NCCN stuft eine AC/EC-Kombinationstherapie primär als hoch emetogen und nicht nur als moderat emetogen ein (NCCN 2011).

7.2. ... mit moderatem Risiko für Emesis und Nausea

Obwohl eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid v.a. bei Brustkrebspatientinnen an sich nur ein moderates Risiko für Emesis und Nausea darstellt, ist sie dennoch mit einem besonders hohen Risiko für Übelkeit und Erbrechen verbunden (NCCN). Um dieses Risiko zu reduzieren, wird z.B. in den MASCC/ESMO-Leitlinien bewusst eine Dreierkombination bestehend aus Einzeldosen eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten plus Dexamethason und Aprepitant vor Beginn der Chemotherapie empfohlen (siehe Tabelle 5 auf Seite 8).



Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet
Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Innsbruck

Bei einer moderat emetogenen Chemotherapie ohne Anthrazykline und Cyclophosphamid empfehlen die Guidelines eine präferenzielle Gabe von Palonosetron plus Dexamethason. Basis für diese Empfehlung war vor allem die überlegene Wirksamkeit von Palonosetron in der ver-

zögerten Phase gegenüber 5-HT₃-Rezeptorantagonisten der ersten Generation (Saito et al. 2009, Kubota et al. 2010). Ein weiterer klinischer Vorteil von Palonosetron gegenüber den anderen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten könnten fehlende Veränderungen der QTc-Zeit im EKG darstellen (Morganroth et al. 2007).

7.3. ... mit niedrigem Risiko für Emesis und Nausea

Bei einer Therapie mit Substanzen, die lediglich ein geringes Emesis-Risiko aufweisen, empfehlen die Guidelines die Gabe von Einzelsubstanzen wie Dexamethason, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder Dopamin-Rezeptorantagonisten wie Metoclopramid.

Liegt in der Anamnese weder Emesis noch Nausea vor und ist die Chemotherapie nur mit einem minimalen Risiko für Übelkeit und Erbrechen behaftet, wird keine routinemäßige Gabe eines Antiemetikums empfohlen. Allerdings geben wir hier die bereits eingangs diskutierte Notwendigkeit eines umfassenden Anamnesegesprächs und „Assessments“ bei Krebspatientinnen zu bedenken, da diese auch bei formal nur geringem Risiko für Emesis und Nausea ein erhöhtes Risiko für diese Nebenwirkungen einer Chemotherapie aufweisen können.

7.4. Prävention von verzögertem Erbrechen und verzögerter Übelkeit

Was die Relevanz der Prävention der verzögerten Emesis und Nausea angeht, so ist nach wie vor Dexamethason das wichtigste Präparat. Die Substanz sollte fünf Tage lang verabreicht werden: Am Tag der Chemotherapie sowie an den folgenden vier Tagen zu Hause. Hier ist insbesondere das Bewusstsein der Patientin für die Wichtigkeit der Therapie wesentlich. Eine ausführliche Erklärung, warum die Einnahme der antiemetischen Therapie auch zu Hause unbedingt erforderlich ist und welche positiven Auswirkungen diese für die betroffene Patientin hat, erhöht die aktive Mitarbeit (Westfeld M. 2006).

Repräsentative Studien (Warr et al. 2011, Rapoport et al. 2009, Saito et al. 2009) haben bei hoch und moderat emetogener Therapie Vorteile zugunsten von Aprepitant und teilweise auch für Palonosetron gezeigt. Diese Daten haben deshalb in der Gestaltung der Leitlinien ihren Niederschlag gefunden (NCCN, MASCC/ESMO, ASCO) (siehe Tabelle 5 auf Seite 8).

7.5. Antizipatorisches Erbrechen

Antizipatorische Emesis und Nausea sind mit medikamentöser Therapie nur sehr schwer behandelbar. Die einzige Ausnahme stellt hier die Gabe von Benzodiazepinen dar, wobei aufgrund der mittellangen Wirkdauer hier vor allem Lorazepam das Mittel der Wahl ist. Allerdings nimmt die Wirkung dieser Substanzgruppe mit der Dauer der Therapie ab. Hier sind mit hohem Grad an Konsens und hoher Sicherheit der Empfehlung vor allem verhaltenstherapeutische Maßnahmen (z.B. progressive Muskelentspannung, systematische Desensibilisierung und Hypnose) sinnvoll.

Die beste Prävention antizipatorischer Übelkeit und antizipatorischen Erbrechens besteht in der möglichst vollständigen Kontrolle akuter und verzögerter Emesis und Nausea ab dem Behandlungsbeginn!

7.6. Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei zielgerichteten Therapien

In der aktuellen Leitlinie der ASCO (2011) erfolgte die Bewertung zielgerichteter Therapien als Substanzen mit einem signifikanten emetogenen Potenzial. Dies gilt etwa für Trastuzumab und andere Substanzen dieser Klasse. Das bedeutet, dass auch bei zielgerichtete-

Tabelle 3

Einstufung der Zytostatika in die Risikogruppen für Erbrechen**Intravenöse Therapie**

Hoch	Cisplatin, Mechlorethamin, Streptozocin, Cyclophosphamid $\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$, Carmustin, Dacarbazin
Moderat	Oxaliplatin, Cytarabin $>1.000 \text{ mg/m}^2$, Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid $<1.500 \text{ mg/m}^2$, Azacitidin, Alemtuzumab, Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Irinotecan, Bendamustin, Clofarabin
Gering	Paclitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Topotecan, Etoposid, Pemetrexed, Methotrexat, Liposomales Doxorubicin, Temsirolimus, Ixabepilon, Mitomycin, Gemcitabin, Cytarabin $\leq 1.000 \text{ mg/m}^2$, 5-Fluorouracil, Bortezomib, Cetuximab, Trastuzumab, Catumaxomab, Panitumumab
Minimal	Bleomycin, Busulfan, Cladribin, Fludarabin, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Bevacizumab

Quelle: nach MASCC 2011

Tabelle 4

Einstufung der Zytostatika in die Risikogruppen für Erbrechen**Orale Therapie**

Hoch	Hexamethylmelamin, Procarbazin
Moderat	Cyclophosphamid, Temozolomid, Vinorelbin, Imatinib
Gering	Capecitabin, Tegafur Uracil, Etoposid, Sunitinib, Fludarabin, Everolimus, Lapatinib, Lenalidomid, Thalidomid
Minimal	Chlorambucil, Hydroxyharnstoff, Melphalan, Methotrexat, 6-Thioguanin, Gefitinib, Sorafenib, Erlotinib

Quelle: nach MASCC 2011

Tabelle 5

Vergleich der aktuellen drei zitierten Leitlinien MASCC/ESMO, ASCO und NCCN mit den jeweiligen Empfehlungen der antiemetischen Therapie (CINV=chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis)

Gruppe	Hohe Emetogenität		Moderate Emetogenität		Niedrige Emetogenität		Minimale Emetogenität	
	Akute CINV	Verzögerte CINV	Akute CINV	Verzögerte CINV	Akute CINV	Verzögerte CINV	Akute CINV	Verzögerte CINV
MASCC/ESMO	5-HT ₃ Rezeptorantagonist + Dexamethason + Aprepitant	Dexamethason + Aprepitant	1. Anthracyclin/Cyclophosphamid: 5-HT ₃ Rezeptorantagonist + Dexamethason + Aprepitant 2. Anderes Schema als Anthracyclin/Cyclophosphamid: Palonosetron + Dexamethason	Aprepitant Dexamethason	Dexamethason oder 5-HT ₃ Rezeptorantagonist oder Dopamin-Rezeptorantagonist	Keine Routineprophylaxe		
ASCO	5-HT ₃ Rezeptorantagonist + Dexamethason + Aprepitant (auch bei AC-Schema)	Dexamethason + Aprepitant	1. Anthracyclin/Cyclophosphamid: 5-HT ₃ Rezeptorantagonist + Dexamethason + Aprepitant 2. Anderes als Anthracyclin/Cyclophosphamid: Palonosetron + Dexamethason	Aprepitant Dexamethason	Dexamethason	Keine Routineprophylaxe		
NCCN	5-HT ₃ Rezeptorantagonist (bevorzugt Palonosetron) + Dexamethason + Aprepitant ± Lorazepam + H ₂ -Blocker Protonenpumpen-Hemmer	+ Dexamethason + Aprepitant ± Lorazepam	5-HT ₃ Rezeptorantagonist (bevorzugt Palonosetron) + Dexamethason + bei ausgewählten Patienten Aprepitant ± Lorazepam ± H ₂ -Blocker	5-HT ₃ Rezeptorantagonist oder Dexamethason oder Aprepitant ± Lorazepam ± H ₂ -Blocker	Dexamethason oder Metoclopramid oder Prochlorperazin ± Lorazepam ± H ₂ -Blocker	Keine Routineprophylaxe		

Abkürzungen: ASCO, American Society of Clinical Oncology; MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

Quelle: Edgar Petru

ten Therapien ein wesentliches Augenmerk auf Erbrechen und Nausea gelegt und eine Behandlung überlegt werden soll.

Hier sollte die individualisierte Behandlung der jeweiligen Patientin im Vordergrund stehen. So kann eine Monotherapie mit Steroiden für diese Patientinnen ebenso wie Aprepitant sinnvoll sein. Aufgrund der fehlenden Standardisierung sollte hier ganz besonders auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen geachtet werden. Dies gilt z.B. für Ipilimumab (Quelle: EMA – EPAR-Annex 1, Summary of Product Characteristics 2011; Corticosteroids: „The use of systemic corticosteroids at baseline, before starting YERVOY, should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of YERVOY. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used after starting YERVOY to treat immune-related adverse reactions. The use of systemic corticosteroids after starting YERVOY treatment does not appear to impair the efficacy of YERVOY“).

7.7. Fosaprepitant

Fosaprepitant ist vor allem eine Alternative bei Patienten mit Schluckstörungen. Fosaprepitant ist eine i.v. Formulierung von Aprepitant. Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten empfehlen eine Einmalgabe von 150mg vor Beginn der Chemotherapie. Eine solche Vorgehensweise macht eine Erhaltungstherapie mit Aprepitant p.o. obsolet. Zusammenfassend wird Fosaprepitant einmalig anstelle einer Dreitagestherapie mit Aprepitant verabreicht. Allerdings haben die besprochenen aktuellen Leitlinien noch keine Empfehlung für Fosaprepitant anstelle von Aprepitant ausgesprochen.

8. Die Rolle der Kortikosteroide und deren Dosierung in der antiemetischen Therapie

Wie bereits angemerkt, gehört Dexamethason nach wie vor zu den wichtigsten Substanzen in der Behandlung von Erbrechen und Nausea

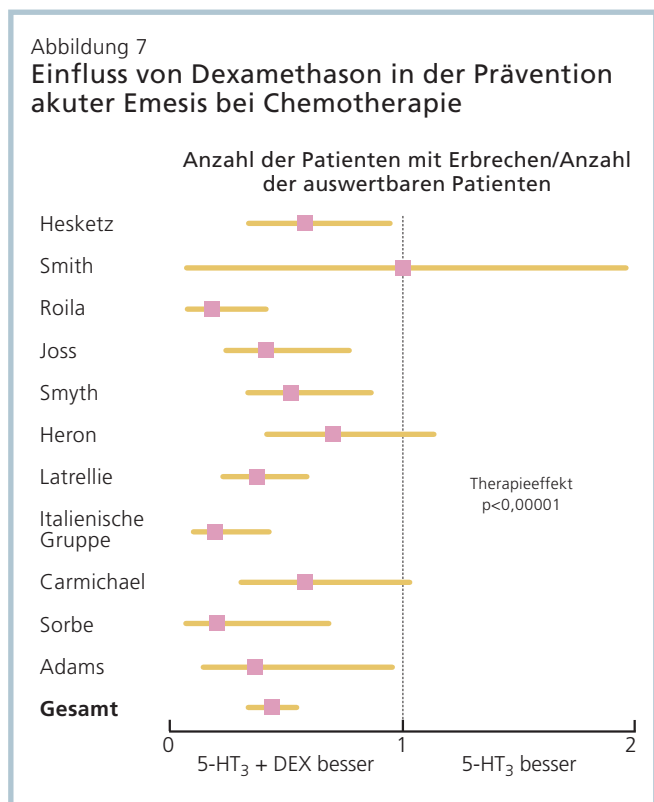


Tabelle 6
Empfohlene Kortikosteroid*-(Dexamethason)-Dosierung

Dexamethason		Dosis und Zeitplan
Hohes Risiko	Akute Erbrechen	20mg einmal täglich (12mg, wenn mit Aprepitant oder Fosaprepitant eingesetzt)**
	Verzögerte Erbrechen	8mg 2x täglich gemeinsam für 3–4 Tage (8mg einmal täglich, wenn mit Aprepitant oder Fosaprepitant eingesetzt)
Moderates Risiko	Akute Erbrechen	8mg einmal täglich
	Verzögerte Erbrechen	8mg täglich für 2–3 Tage (viele Panel-Mitglieder verabreichen eine Dosis von 4mg 2x täglich)
Geringes Risiko	Akute Erbrechen	4–8mg einmal täglich

* Während auch andere Kortikosteroide als Dexamethason effektive Antiemetika sind, hat seine Dosierung und Wirkdauer, gepaart mit seiner weitreichenden Verfügbarkeit in verschiedensten Dosierungsformen, Dexamethason als empfohlenen Wirkstoff erster Wahl etabliert.

** Die 12mg-Dosis von Dexamethason ist die einzige, die mit Aprepitant in großen randomisierten Studien untersucht wurde.

Quelle: nach: MASCC 2010

im Gefolge einer Chemotherapie. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist die Kombination mit Dexamethason signifikant wirksamer, wie Abbildung 7 zeigt.

Die empfohlenen Kortikosteroid-Dosierungen zeigt Tabelle 6.

Im Hinblick auf die steigende Anzahl älterer onkologischer Patientinnen sollte Augenmerk auf das Risiko der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes gelegt werden. Liegt etwa bereits ein metabolisches Syndrom vor, muss der Blutzucker während der Kortikosteroidtherapie regelmäßig kontrolliert werden und sich die Steroid-Dosierung eher im unteren notwendigen Dosisbereich bewegen.

9. Therapien beim Versagen der primären antiemetischen Therapie („Salvage“-Therapien)

Kommt es trotz optimaler, leitliniengerechter antiemetischer Therapie zu Übelkeit und Erbrechen, stehen nur noch sehr begrenzte therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Wichtig sind die Rehydratation sowie Elektrolytinfusionen entsprechend dem Serumprofil der Patientin. In gewissem Maß haben sich in der Praxis Protonenpumpenhemmer oder die Gabe von Lorazepam oder Alprazolam als wirksam erwiesen.

10. Übersicht über die direkten Kosten für eine antiemetische Therapie

Medikamentenkosten stellen nur einen kleinen Teil der Gesundheitskosten dar. Sie müssen immer im Kontext mit potenziell verhinderten stationären Aufenthalten und anderen Folgekosten gesehen werden.

Die Beachtung internationaler Leitlinien in Hinblick auf den gezielten Einsatz einer antiemetischen Therapie stellen einen wichtigen Beitrag dazu dar, sowohl Gesundheitskosten insgesamt zu reduzieren als auch die Lebensqualität onkologischer Patienten zu verbessern.

11. Zusammenfassung

Frauen leiden unter Chemotherapie aus bislang noch unbekanntem Gründen signifikant häufiger an Übelkeit und Erbrechen als Männer. Selbst moderate und minimal emetogene Behandlungen führen häufig zu Emesis und Nausea.

Die internationalen Guidelines stellen allgemeine praxisbezogene Algorithmen zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter onkologischer Systemtherapie dar. Bislang hat man sich in der Risikoabschätzung mehr oder minder „nur“ auf die Emetogenität des applizierten Chemotherapieschemas bezogen. Die Experten fordern in Ergänzung unter Berücksichtigung von patientenbezogenen individuellen Faktoren ein globales „Assessment“, was eine exaktere Risikofeststellung erlaubt.

Die speziellen Aspekte der Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patientinnen unter Chemotherapie erfordern besondere Maßnahmen:

1. Umfassendes anamnestisches Gespräch und exaktes Assessment eventueller Risikofaktoren für Emesis und Nausea vor Beginn der Chemotherapie.
2. Leitliniengerechte Verabreichung einer optimalen antiemetischen Therapie bereits beim ersten Zyklus der Chemotherapie.
3. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte eine antiemetische Behandlung auch dann erfolgen, wenn die Chemotherapie moderat oder minimal emetogen ist.

Weiterführende Literatur:

- http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/020524.html
- Borrison HL et al. *Physiology and pharmacology of vomiting*. *Pharmacol Rev* 1953;5:193–230
- Schmitt T et al. *Leitliniengerechte Therapie von Übelkeit und Erbrechen*. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011;9(1):19–24
- Pirri C et al. *Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study*. *Support Care Cancer*. 2011;Oct;19(10):1549–63
- *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology: Antiemetic Guidelines 2010, deutsche Übersetzung April 2011*: http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC_Guidelines_German_2011.pdf
- *National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN-Guidelines™): Version 1.2012*: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (Registrierung notwendig)
- Westfeld M. *Nutzen einer Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten*. Diss, Universität Bonn 2006
- Lindley C et al. *Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients*. *Cancer Pract* 7. 1999;59-65
- Osaba D et al. *Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer*. *J Clin Oncol* 15. 1997;116-123
- Levin J et al. *Impact of gender and age on the efficacy of the NK-1 receptor antagonist casopitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Eur J Cancer Suppl*. 2009;187; Abstr. 3039
- Hursti T et al. *Impact of tumor burden on chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Br J Cancer* 74. 1996;1114-1119
- Hesketh PJ et al. *Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response*. *Support Care Cancer*. 2006;Apr;14(4):354–60
- Kubota K et al. *Control of nausea with palonosetron versus granisetron both combined with dexamethasone in patients undergoing cisplatin (CDDP) – or anthracycline plus cyclophosphamide (AC/EC)-based regimens*. *Eur J Cancer Suppl*. 2010; Abstr 12360
- Morganroth J et al. *High dose palonosetron does not alter ECG parameters including QTc interval in healthy subjects: results of a dose-response, double-blind, randomised, parallel E14 study of palonosetron vs. moxifloxacin or placebo*. *Eur Conf Clin Oncol (ECCO)*. 23-27 September 2007, Barcelona



Margot Holzzapfel

Sparkling Dreams

„Träume sind der Nährboden allen Schaffens. Durch sie behält der Mensch seine Lebendigkeit!“

Triptychon 240 x 120 cm, Acryl

Kurzbiografie

- Geboren am 14. November 1956 in Ybbs/Donau (Niederösterreich).
- Kaufmännische und technische Ausbildung, langjährige Praxis im Möbel- und Wohndesign sowie der Berufsbildung von Erwachsenen und Jugendlichen.
- Die Liebe zum grafischen Ausdruck begleitet sie von Kindheit an.
- Dem anfangs großteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- Ihre Themen sind vielfältig, und Farben bestimmen ihre Bilder, die dynamische Kompilationen von Improvisationen der Künstlerin widerspiegeln. Sie experimentiert dabei auch gerne mit Farben, Formen und Materialien. Hauptsächlich arbeitet sie in Acryl und Mischtechniken.
- Zahlreiche Ausstellungen im Inland. Darüber hinaus Gestaltung des Kunstkalenders 2010 der Firma DOKA Industrie GmbH, Amstetten.
- Ihre Werke befinden sich im öffentlichen, privaten und Firmenbesitz.

www.margotholzzapfel.at

Mit freundlicher Unterstützung von:

