

PD Dr. med. Roland Schnell
Onkologische Schwerpunktpraxis Frechen

Medizinische Grundlagen und Behandlungsmöglichkeiten

(c) By Christian Heubergar
www.fdbos.de

Was tun bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen?

Medizinische Grundlagen und Behandlungsmöglichkeiten

PD Dr. Roland Schnell

Hämato-Onkologische Schwerpunkt-Praxis
Frechen

Medizinische Grundlagen

Nausea und Emesis

„Übelkeit und Erbrechen“

=

Schutzreflexe des menschlichen Organismus

Schutzreflex des Körpers

1. Übelkeit:

Ziel: verhindert Giftstoffe-Aufnahme in den Organismus

Sinnesorgane als „Wächter“ : Geruch, Aussehen, Geschmack

2. Erbrechen/Diarrhoe:

Ziel: entfernt Giftstoffe aus dem Organismus

Elimination noch vor der Resorption

3. Erinnerung an Übelkeit/Erbrechen:

Ziel: Meidung von Giftstoffen

Erfahrungen mit der Einnahme von Schadstoffen werden im Gehirn gespeichert und bei Bedarf (Steuerung durch Sinnesorgane) aktualisiert („antizipatorisches Erbrechen“)

Ursachen für Auslösung des Schutzreflexes

➤ Organisch:

z.B. Gallereflux, Gleichgewichtsstörungen, Bestrahlung nach Operationen

➤ Metabolisch:

z.B. Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Schwangerschaftserbrechen

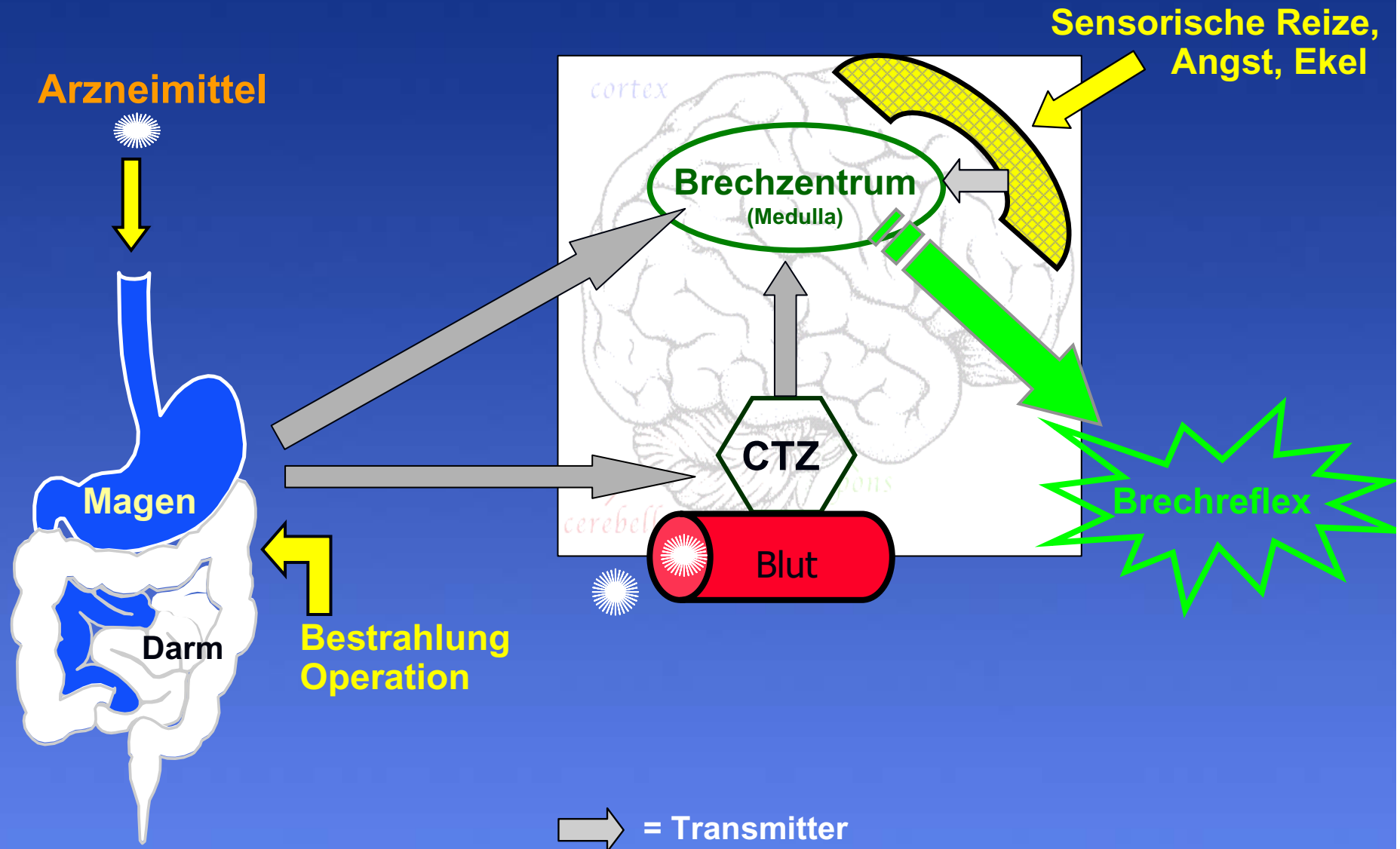
➤ Medikamente:

z.B. Zytostatika Digitalis, Antiepileptika, Eisenpräparate, Opiate

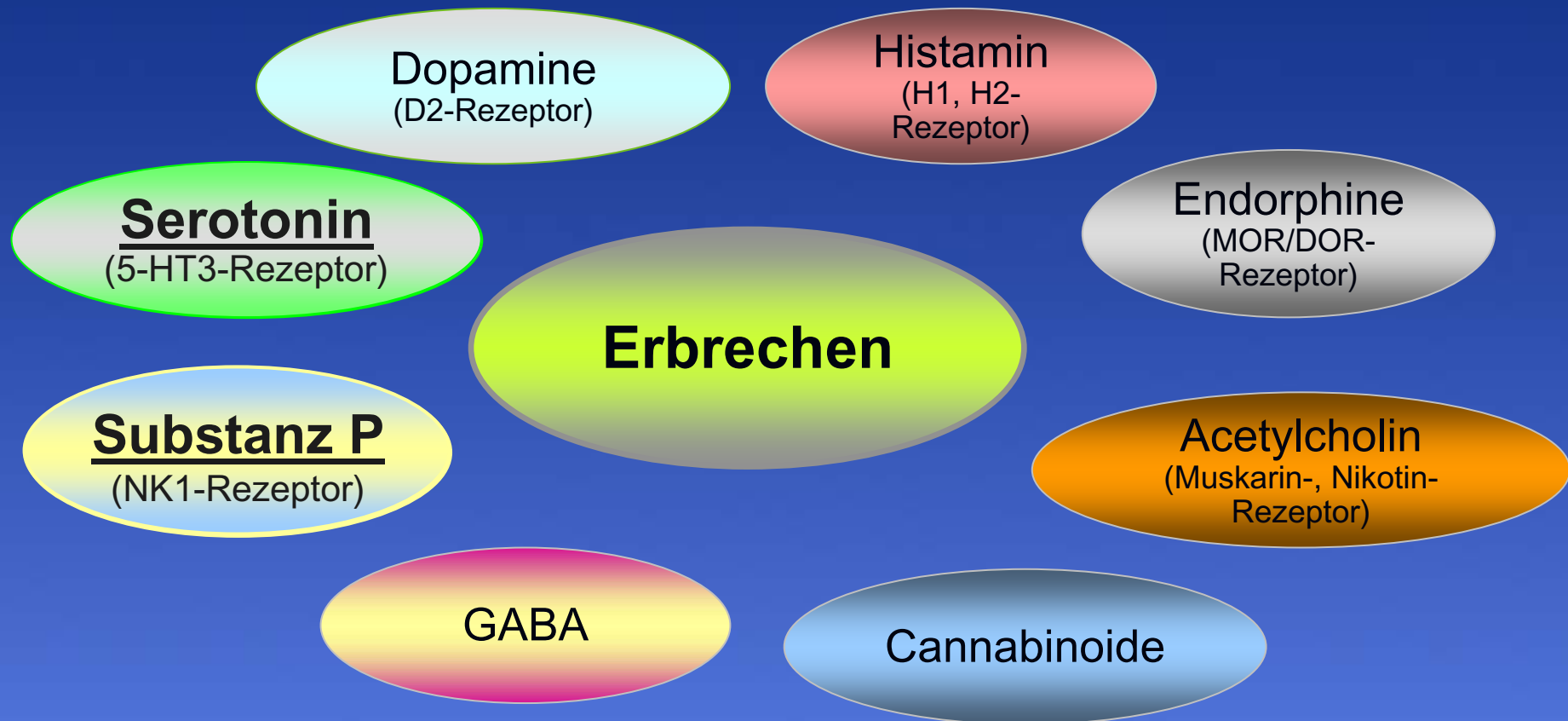
➤ Psychische Komponenten:

z.B. Angst, Ekel, unangenehme Erinnerung

Mechanismus des Erbrechens



„Botenstoffe“ des Erbrechens



DA = Dopamin; GABA = Gamma-Aminobuttersäure; NK = Neurokinin; RAs = Rezeptorantagonisten

Klassifikation

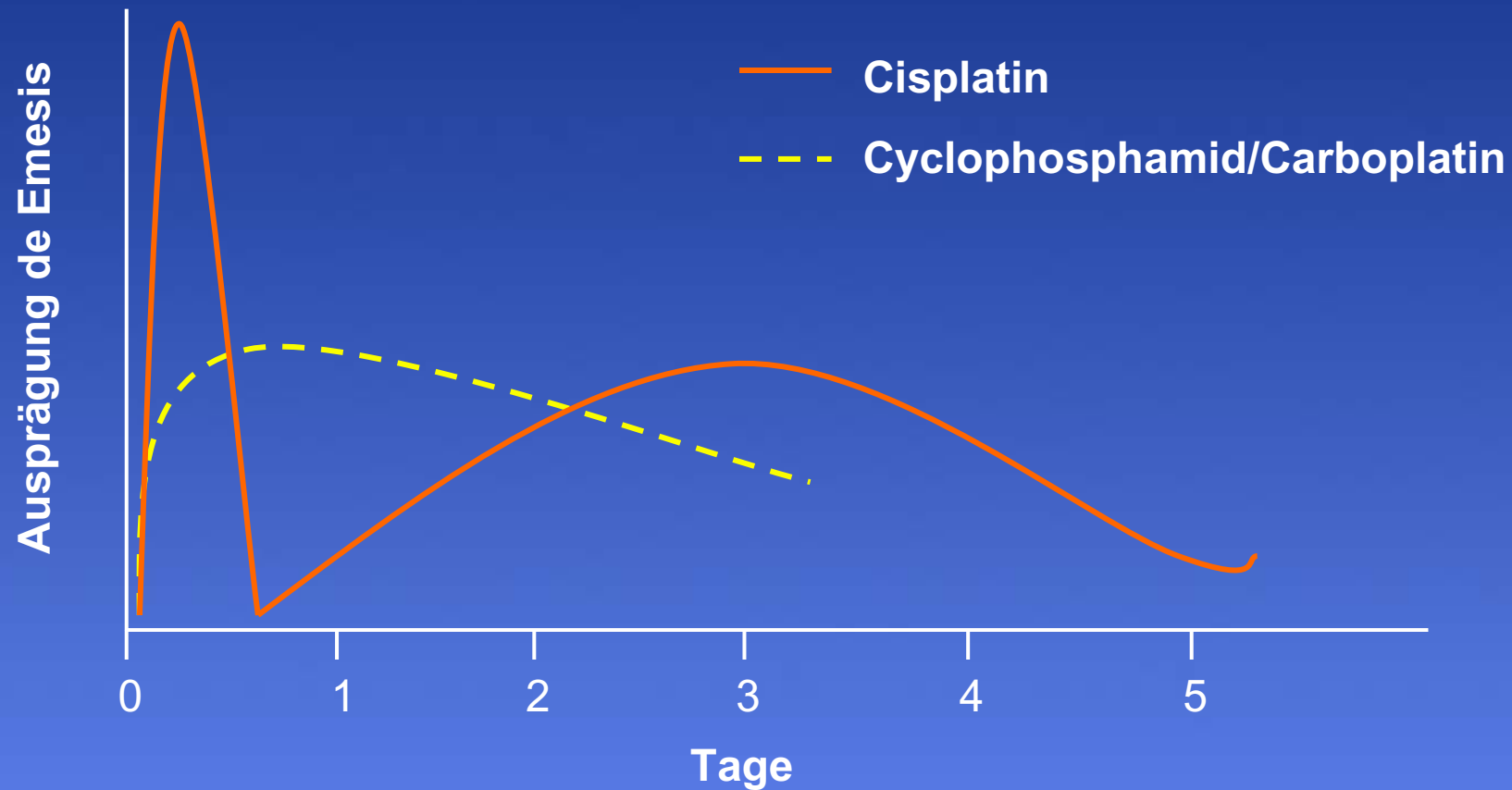
- **Akut-toxisch:** innerhalb 24 Stunden nach Chemotherapie
- **Verzögert:** 2-7 Tage nach Chemotherapie
- **Antizipatorisch:** erlernte, konditionierte Reaktion durch „schlechte“ Erfahrung

Problematik:

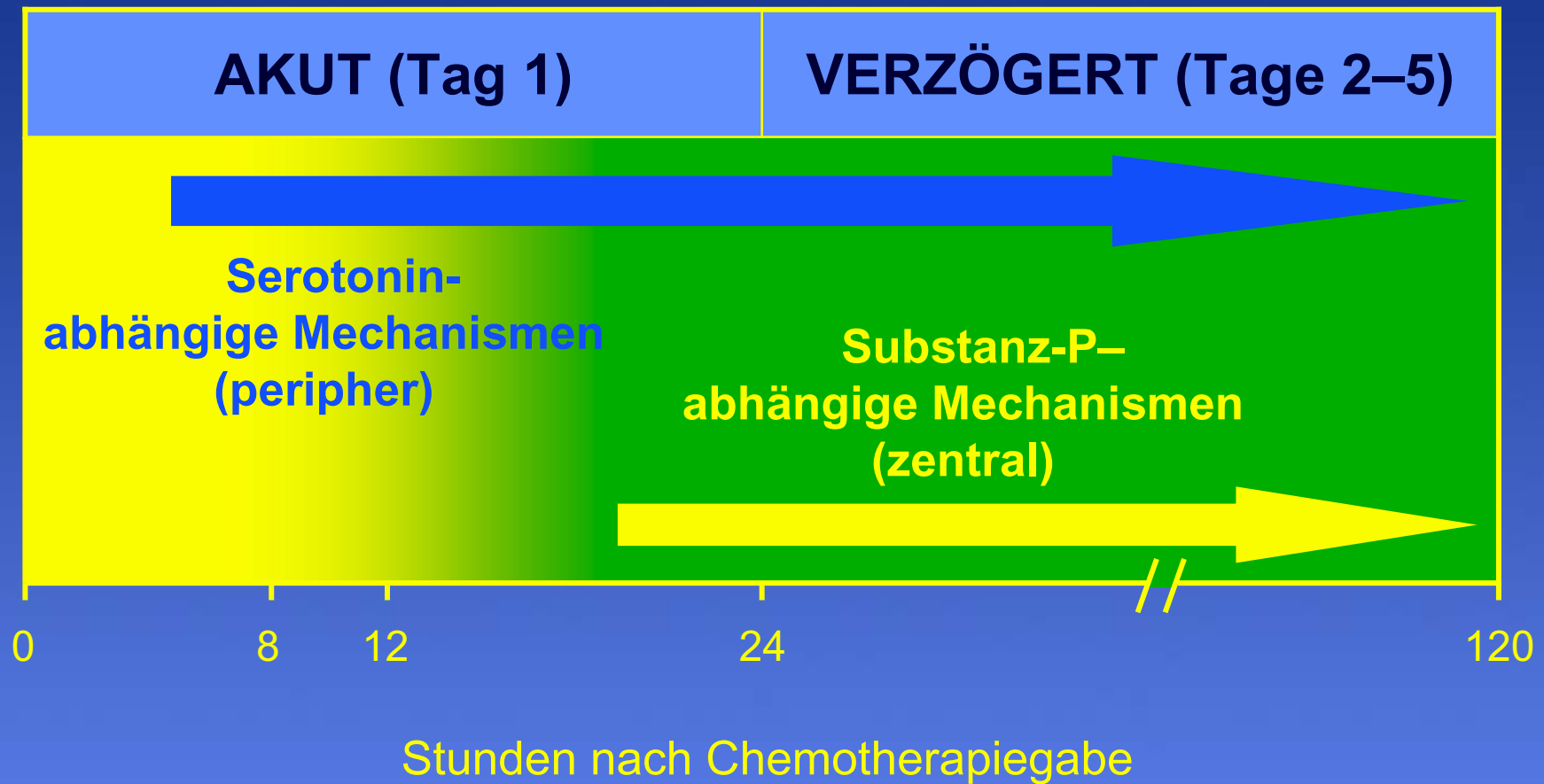
Einbuße an Lebensqualität
Dehydrierung
Störung des Elektrolythaushaltes

Verlaufsformen des Erbrechens:

Cisplatin vs Cyclophosphamid oder Carboplatin



Zeitabhängige Unterschiede in der Beteiligung der Botenstoffe



Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen: individuelle Risiko-Faktoren

Faktor	häufiger betroffen	weniger betroffen
Alter	jünger als 50 Jahre	älter als 50 Jahre
Geschlecht	Weiblich	Männlich
Alkoholkonsum	nein	ja
Frühere Erfahrung mit Übelkeit/Erbrechen, z.B. bei Schwangerschaft	ja	nein

Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen: zusätzliche Risiko-Faktoren

➤ **Zytostatika:**

- **Emetogenität der chemotherapeutischen Substanz per se (niedrig, moderat, hoch)**
- **verabreichte Dosis**
- **Anzahl der Behandlungszyklen**
- **Dauer der Behandlung**
(Kurzinfusion/Langzeitinfusion)
- **Zytostatika-Kombinationen**

Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen: Emetogenes Potential von Zytostatika

Level	z.B. Wirkstoff
Hohes emetogenes Potential Level 5: >90%	Cisplatin >50 mg/m ² Cyclophosphamid >1500 mg/m ²
Moderat emetogenes Potential Level 4: 60-90%	Carboplatin Cisplatin <50 mg/m ² Cyclophosphamid >750 mg/m ²
Level 3: 30-60%	Epirubicin <90 mg/m ² Oxaliplatin >75 mg/m ²
Niedrig emetogenes Potential Level 2: 10-30%	Doxorubicin <20 mg/m ² Trastuzumab

Nebenwirkungen / Patientenempfinden

Rank	1983 ¹	1993 ²	1995 ³	1999 ⁴
1.	Erbrechen	Übelkeit	Übelkeit	Übelkeit
2.	Übelkeit	Müdigkeit	Haarverlust	Haarverlust
3.	Haarverlust	Haarverlust	Erbrechen	Müdigkeit
4.	Gedanke an die Behandlung per se	Auswirkungen auf das Familienleben	Müdigkeit	Erbrechen
5.	Länge der Behandlung	Erbrechen	Angst vor Injektionen	Geschmacks- veränderungen

¹Coates A et al. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983;19:203-208.

²Griffin AM et al. *Ann Oncol.* 1996;7:189-195.

³De Boer-Dennert M et al. *Br J Cancer.* 1997;76:1055-1061.

⁴Lindley C et al. *Cancer Pract* 1999;7:59-65.

**Therapieoptionen
bei
“Chemotherapie induzierter Übelkeit und
Erbrechen“**

Allgemeine Empfehlungen

- **Aufklärung des Patienten**
- **Prophylaktische Gabe von Antiemetika**
- **Ausreichende Dosierung**
- **Individuelle Einstellung nach Stufenschema**
- **Vermeidung kumulativer Nebenwirkungen**

Medikamentöse Maßnahmen

1. Serotonin- / 5-HT₃-Rezeptorweg:

- stark wirksam bei akutem Erbrechen, zum Teil wirksam bei verzögerten Beschwerden
- Optimal in Kombination mit Dexamethason

2. Substanz P / NK₁-Rezeptorweg:

- wirksam v.a. bei verzögerten Beschwerden
- Anwendung in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason

3. Weitere Substanzen:

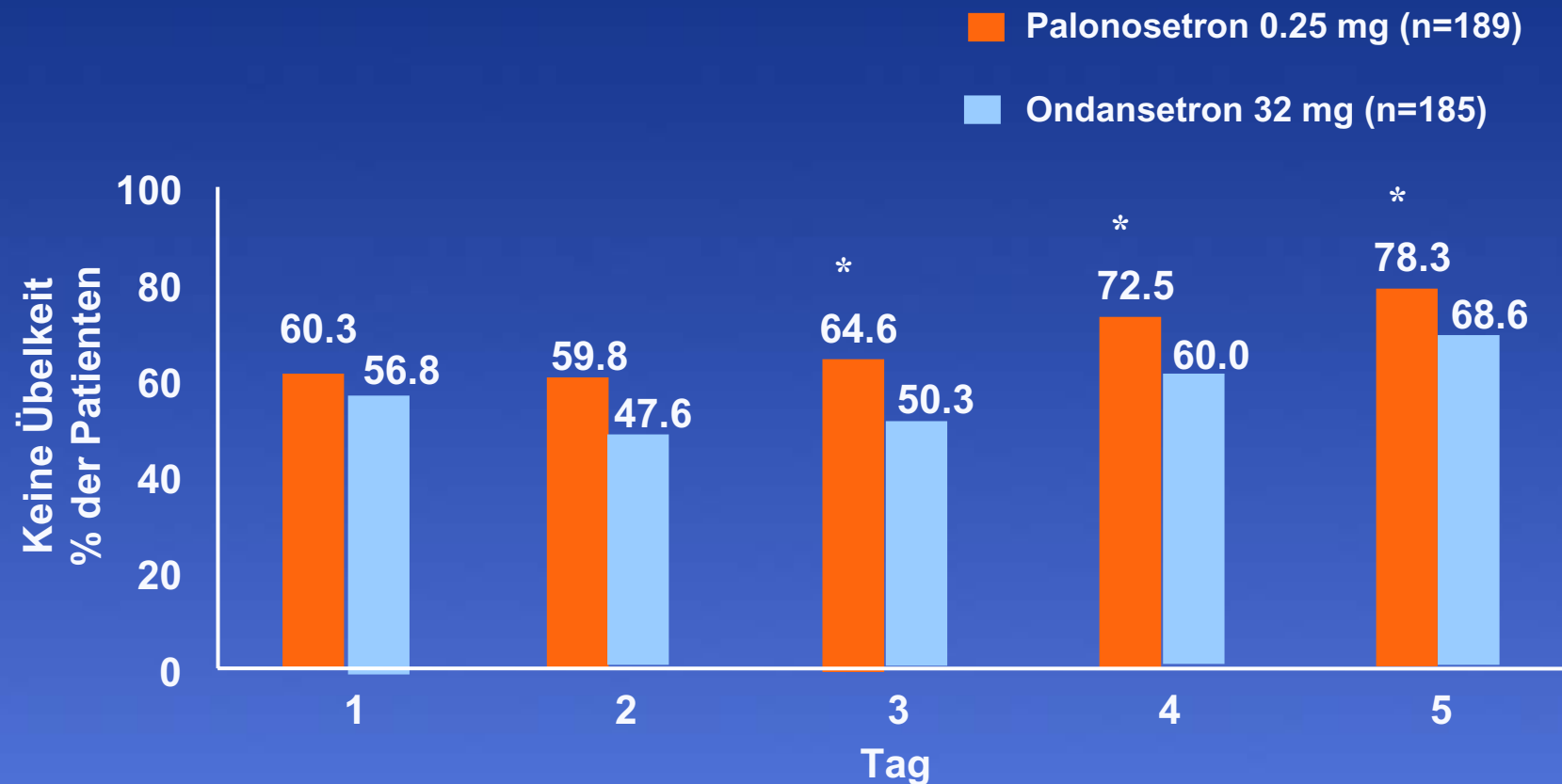
- z.B. Paspertin®, Vergentan®, Vomex®, Kortikosteroide, Neuroleptika, Cannabispräparate

Medikamentöse Maßnahmen

1. Serotonin/ 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten:

Wirkstoff		Applikation	Dosierung
Palonosetron	Aloxi [®] (ribosepharm)	i.v. (Tag 1)	0.25 mg
Ondansetron	Zofran [®] (gsk)	i.v. (Tag 1) Oral (Folgetage)	8 mg 2 x 8 mg
Granisetron	Kevatril [®] (Roche)	i.v. (Tag 1) Oral (Folgetage)	1-3 mg 1-2 mg
Dolasetron	Anemet [®] (Aventis)	i.v. (Tag 1) Oral (Folgetage)	100 mg 100 mg
Tropisetron	Navoban [®] (Novartis)	i.v. (Tag 1) Oral (Folgetage)	5 mg 5 mg

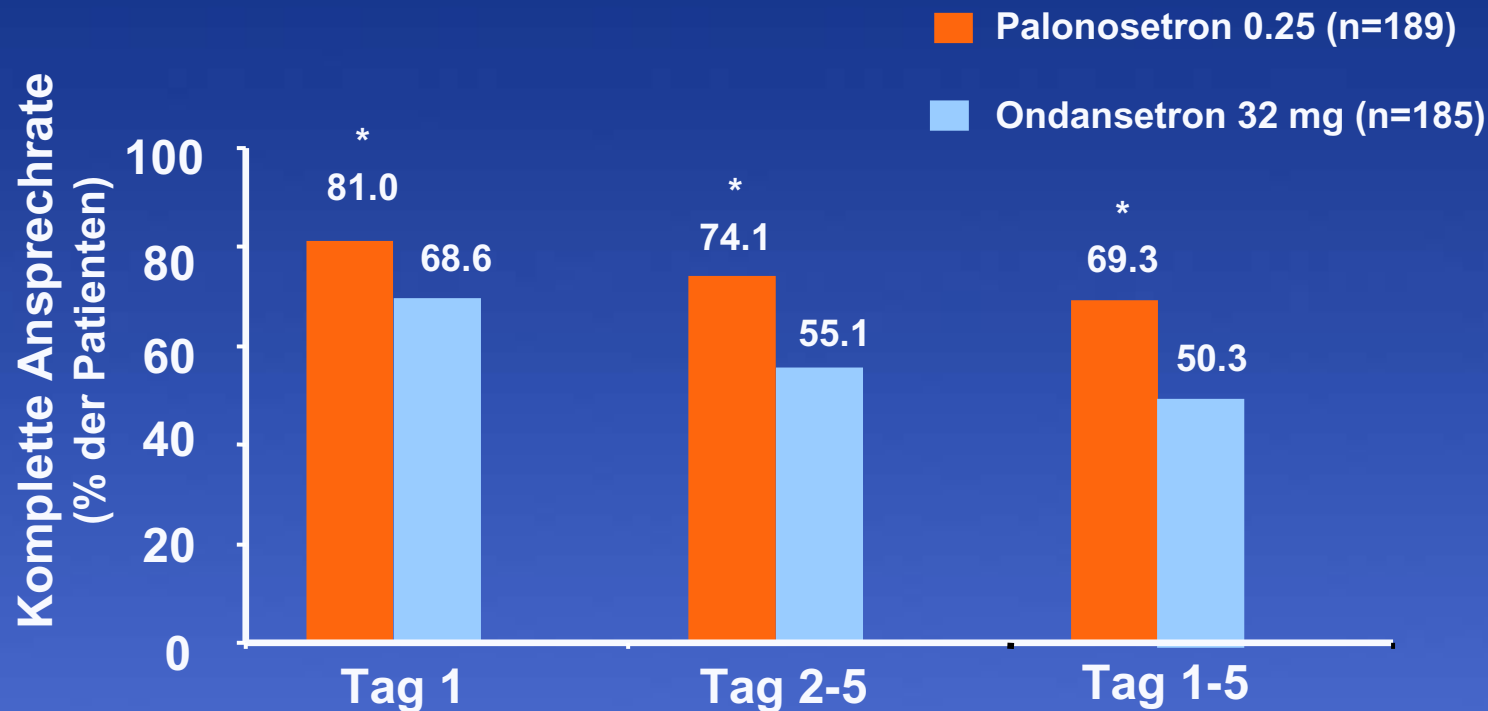
Palonosetron vs Ondansetron „Übelkeit“



Übelkeit:

ca. 10 bis 15% der Patienten sind, verglichen mit Ondansetron, bei Palonosetron weniger von Übelkeit betroffen.

Palonosetron vs Ondansetron „Erbrechen“



Ansprechrate (CR):

ist in der akuten und verzögerten Phase sowie über den gesamten Therapiezeitraum für Palonosetron signifikant höher als für Ondansetron

Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen treten bei den Serotonin/5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten am häufigsten auf:

Kopfschmerz (<20%)

Verstopfung (<10%)

Durchfall (<10%)

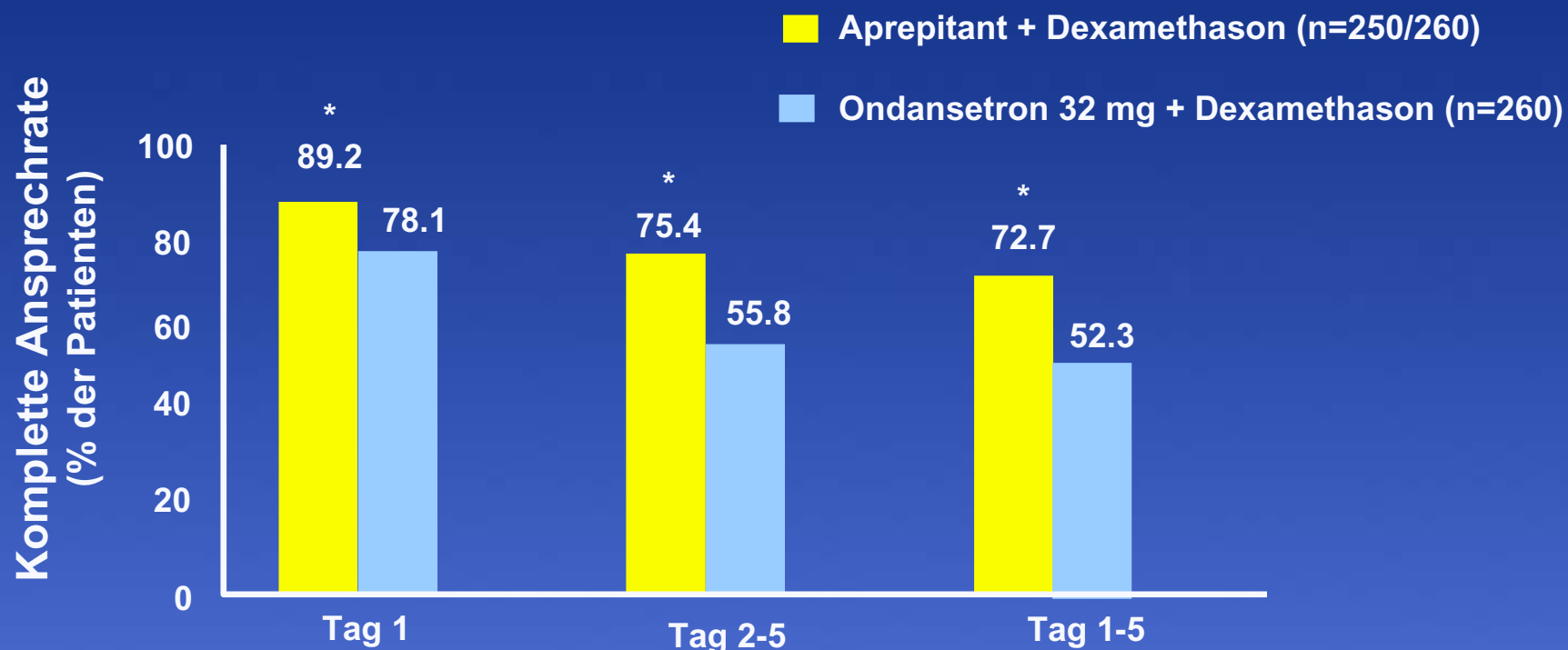
Medikamentöse Maßnahmen

2. Substanz P/NK₁-Rezeptor-Antagonist

Wirkstoff		Applikation	Dosierung
Aprepitant	Emend [®] (Merck)	oral	125 mg (Tag 1) 80 mg (Tag 2 und 3)

immer in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten anzuwenden!

Aprepitant vs Ondansetron „Erbrechen“



Ansprechrate (CR):

ist in der akuten und verzögerten Phase sowie über den gesamten Therapiezeitraum für Aprepitant signifikant höher als für Ondansetron

Medikamentöse Maßnahmen gegen CINE

Weitere Substanzen

Substanzklasse	Wirkstoff	Handelsname
Benzamide	Metoclopramid Alizaprid	Paspertin [®] , MCP [®] Vergentan [®]
Kortikosteroide	Dexamethason	Fortecortin [®]
Antihistaminika	Diphenhydramin	Vomex [®]
Neuroleptika	Triflupromazin Levomepromazin Haloperidol	Psyquil [®] Neurocil [®] Haldol [®]
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	Valium [®] Tavor [®]
Cannabispräparate	Dronabinol	Marinol [®]

Therapie-Richtlinien

International:	<u>MASCC</u>
North America:	
- U.S.	ASCO, ONS, <u>NCCN</u>
- Canada	CCO
Europe:	<u>ESMO</u>, EONS
Africa:	SASMO
Australia:	COSA

MASCC-Guideline 2005

Behandlungsrichtlinie		
Emetogenes Potential	akute Phase	verzögerte Phase
Hoch	5-HT ₃ -RA + NK ₁ -Inhibitor + Dex	NK ₁ -Inhibitor + Dex
Anthracycline + Cyclophosphamid	5-HT ₃ -RA + NK ₁ -Inhibitor + Dex	NK ₁ -Inhibitor <u>oder</u> Dex
Cisplatin mehrtägig	5-HT ₃ -RA + Dex	Dex
Moderat	5-HT ₃ -RA + Dex	Dex (<u>oder</u> 5-HT ₃ -RA)
Gering	Dex Alternativ: 5-HT ₃ -RA o. MCP	----

MASCC-Guideline 2005

Dexamethason

Wirkstoff	CT-Potential	Typ	Dosierung
Dexamethason	hoch emetogen	akut	20 mg
		verzögert	2 x 8 mg
	moderat emetogen	akut	8 mg
		verzögert	2 x 4 mg
	gering emetogen	akut	4-8 mg

MASCC-Guideline 2005

« Die beste Vorgehensweise um antizipatorisches Erbrechen zu verhindern ist.....

.... die bestmögliche Prophylaxe gegen akutes und verzögertes Erbrechen durchzuführen »

...denn

Prophylaxe
ist besser als
jede Therapie!