

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Leitliniengerechte Therapie von
Übelkeit und Erbrechen**

Schmitt T, Mikus G, Egerer G

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (1), 18-24

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Leitliniengerechte Therapie von Übelkeit und Erbrechen

T. Schmitt¹, G. Mikus², G. Egerer¹

Kurzfassung: Übelkeit und Erbrechen zählen zu den häufigsten Symptomen bei Krebspatienten. Dies wird zum einen durch die Toxizität der Behandlung bedingt, zum anderen durch Komplikationen, die direkt oder indirekt mit der Krebserkrankung in Zusammenhang stehen. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, sind die Inzidenz, Prävalenz und Schwere von Übelkeit und Erbrechen von mehreren Faktoren abhängig. Hierzu zählen vor allem das emetische Potenzial der Chemotherapie sowie patientenabhängige individuelle Risikofaktoren.

Ungefähr 70–80 % aller mit Chemotherapie behandelten Patienten, die keine adäquate antiemetische Prophylaxe erhalten, leiden an Übelkeit und/oder Erbrechen. Negative Erfahrungen mit diesen Symptomen können bei 10–44 % aller Patienten zum Auftreten einer oftmals nur schwer behandelbaren antizipatorischen Übelkeit führen.

Eine Vielzahl von Neurorezeptoren ist an der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie beteiligt. Hierzu zählen Rezeptoren für Serotonin, Dopamin, Kortikosteroide und Neurokinin-1. Antiemetische Substanzen wirken häufig an verschiedenen Rezeptoren und zeigen synergistische Effekte, wenn sie in Kombination eingesetzt werden. Ohne eine entsprechende prophylaktische antiemetische Therapie würden einige hoch-emetogene Substanzen, wie z. B.

Cisplatin, bei praktisch allen Patienten zu Übelkeit und Erbrechen führen. Mit einer leitliniengerechten Therapie kann hier die Prävalenz auf ca. 25 % gesenkt werden. Eine entsprechende pharmakologische Prävention und Behandlung ist daher essenziell. In diesem Übersichtsartikel stellen wir die grundlegenden pathophysiologischen Prozesse von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen, aktuell verfügbare antiemetisch wirksame Substanzen sowie die leitliniengerechte Therapie von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen dar.

Schlüsselwörter: Übelkeit, Erbrechen, Chemotherapie

Abstract: Guideline-Based Prophylaxis and Therapy of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Nausea and vomiting are common symptoms in cancer patients as a result of either treatment-related toxicity or complications directly or indirectly related to the cancer. In cancer patients receiving chemotherapy, the incidence, prevalence, and severity of nausea and vomiting are related to several factors, most notably the emetic potential of the chemotherapy and a patient's individual risk factors.

Approximately 70–80 % of cancer patients receiving chemotherapy without adequate anti-

emetic prophylaxis experience nausea and/or vomiting. A negative experience with these symptoms can result in subsequent anticipatory nausea and/or vomiting in 10–44 % of patients that is usually difficult to treat.

A variety of neuroreceptors is involved in the emetic response. These include receptors for serotonin, dopamine, corticosteroids, and neurokinin-1. Antiemetic agents often target different neuroreceptors and have synergistic effects when used in combination. Without the use of prophylactic antiemetic therapy, some highly emetic types of chemotherapy, such as cisplatin, would result in nausea and/or vomiting in virtually every patient. With the use of optimal antiemetic regimens according to clinical guidelines, clinicians can reduce the prevalence to approximately 25 % of patients receiving a highly emetic therapy. Therefore, appropriate pharmacologic prevention and management are essential. In this article, we review the basic pathophysiological processes of chemotherapy-induced nausea and vomiting as well as currently available substances and recommendations on antiemetic prophylaxis and treatment. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (1): 18–24.**

Key words: nausea, emesis, chemotherapy

■ Einleitung

Nach wie vor zählen Übelkeit und Erbrechen zu den von Patienten am meisten gefürchteten Nebenwirkungen während und nach Chemotherapie. Mit der Einführung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zu Beginn der 1990er-Jahre und des ersten Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten, Aprepitant, im Jahre 2003 stehen nunmehr ausgesprochen potente Antiemetika zur Verfügung. Selbst bei Cisplatin-haltigen Chemotherapien können derzeit durch kombinierte antiemetische Therapien Übelkeit und Erbrechen bei bis zu 90 % der Patienten verhindert werden.

Die Inzidenz, Prävalenz und Schwere von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie hängen von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen spielt das emetogene Risiko der Chemotherapie selbst eine wesentliche Rolle. Zum anderen kommen individu-

elle Risikofaktoren zum Tragen. Vor Einführung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und NK1-Rezeptorantagonisten litten 70–80 % der Krebspatienten an Übelkeit und Erbrechen [1]. Darüber hinaus kam es bei 10–44 % der Patienten aufgrund negativer Erfahrung mit diesen Symptomen zu antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen, die der medikamentösen Behandlung häufig nur schwer zugänglich sind [2].

Eine Vielzahl von Neurorezeptoren ist in die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen involviert: Serotonin-, Dopamin-, Steroid- sowie Neurokinin-1-Rezeptoren. Verschiedene antiemetische Substanzen binden an unterschiedliche Neurorezeptoren und haben dadurch synergistische Effekte, wenn sie in Kombination eingesetzt werden [3].

■ Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, durch die eine Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen verursacht, sind noch immer nicht vollständig geklärt. Nach heutigem Kenntnisstand sind mehrere Strukturen im zentralen und peripheren Nervensystem sowie im Gastrointestinaltrakt beteiligt. Bereits 1953 wurde die Schlüsselrolle der Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ) und des so genannten Brechzentrums im Hirnstamm erkannt [4].

Eingelangt am 17. November 2009; angenommen nach Revision am 27. August 2010; Pre-Publishing Online am 30. November 2010

Aus der ¹Abteilung V und der ²Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Gerlinde Egerer, Abteilung V, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410; E-Mail: gerlinde.egerer@med.uni-heidelberg.de

Erbrechen wird durch afferente Impulse für das Brechzentrum, ausgehend von der CTZ, dem Pharynx, dem Gastrointestinaltrakt über den Nervus vagus und von höheren kortikalen Strukturen getriggert. Das Brechzentrum, das im Nucleus tractus solitarius (NTS) lokalisiert ist, scheint dann die am Erbrechen beteiligten efferenten gastrointestinalen, respiratorischen und autonomen Bahnen zu koordinieren. Dem Hirnstamm übergeordneten Strukturen im ZNS, wie z. B. dem limbischen System, wird vor allem beim so genannten antizipatorischen Erbrechen eine Rolle zugeschrieben. Zystostatika und ihre Metaboliten können zum einen direkt mit der CTZ interagieren, zum anderen über eine Zellschädigung im Gastrointestinaltrakt afferente Signale über den Nervus vagus und die Nervi splanchnici verursachen, die letztendlich zur Freisetzung von neuroaktiven Substanzen führen.

Die CTZ in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels ist außerhalb der Blut-Hirn-Schranke gelegen, sodass sowohl über den Blutweg als auch über den Liquor emetogene Stimuli wirksam werden können. In der CTZ sind Rezeptoren für Dopamin (D2), Serotonin (5-Hydroxytryptamin [5-HT₃]), Neurokinin 1 (NK1), Histamin (H1) und Muscarin (M1) lokalisiert. Für zahlreiche Neurotransmitter wurde eine Beeinflussung der emetischen Bahnen belegt. Von besonderer klinischer Relevanz sind die folgenden 3, für die jeweils Antagonisten mit antiemetischer Aktivität entwickelt werden konnten [5]:

- Dopamin
- Serotonin
- Substanz P

Am längsten ist die antiemetische Wirkung der Dopaminantagonisten bekannt. In den 1980er-Jahren stand Serotonin (5-HT) im Mittelpunkt der Forschung der pathophysiologischen Abläufe beim chemotherapieinduzierten Erbrechen. Dies führte Anfang der 1990er-Jahre zur Einführung der 5-HT₃-Antagonisten, einem Meilenstein in der antiemetischen Prophylaxe und Therapie. In den vergangenen Jahren rückte nun vermehrt Substanz P in den Fokus des Interesses. Substanz P bindet an Neurokinin-1-Rezeptoren, die auch in der CTZ nachzuweisen sind [6]. Mittlerweile ist der erste NK1-Antagonist (Aprepitant), der die Bindung von Substanz P am Rezeptor blockiert, zur Prophylaxe bei Patienten, die eine hoch- und moderat-emetogene Therapie erhalten, zugelassen.

■ Phasen der chemotherapieinduzierten Nausea und Emesis

Man unterscheidet unterschiedliche Formen von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen. Die Einteilung erfolgt nach zeitlichen Gesichtspunkten:

1. Akutes Erbrechen/Übelkeit tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie auf und wird hauptsächlich durch Serotonin-Freisetzung aus den enterochromaffinen Zellen vermittelt.
2. Verzögertes Erbrechen/Übelkeit tritt nach 24 Stunden bis 5 Tage nach Chemotherapie auf und ist hauptsächlich durch Substanz P vermittelt.
3. Antizipatorisches Erbrechen/Übelkeit tritt erst nach erfolgter erster Chemotherapie auf und ist als Folge klassischer Konditionierungsprozesse nach vorausgegangener Übelkeit

und Erbrechen anzusehen. Die medikamentöse Behandlung ist schwierig.

■ Risikofaktoren

Das emetogene Potenzial der Chemotherapie selbst gilt als Hauptrisikofaktor für das zytostatikainduzierte Erbrechen. Die Einteilung der einzelnen Chemotherapeutika erfolgt in 4 Risikoklassen (Tab. 1). Die Kenntnis dieser Risikoklassen ist insofern von wesentlicher Bedeutung, als sich die antiemetische Prophylaxe hiernach ausrichtet. Bei der Kombination von z. B. gering emetogenen Chemotherapeutika bleibt das Emesisrisiko gering, es ergibt sich kein additiver Effekt.

Als patientenbezogene Risikofaktoren gelten: Weibliches Geschlecht, Alter < 55 Jahre (einige Autoren geben ein Alter < 50 Jahre an, z. B. [7]), regelmäßiger geringer Alkoholgenuß (schwerer Alkoholabusus ist eher protektiv), Übelkeit und Erbrechen bei vorausgegangenen Chemotherapien sowie vorbestehende Übelkeit und vorbestehende Reisekrankheit [8].

Tabelle 1: Emesisrisiko von intravenös verabreichten antineoplastischen Substanzen

Emesisrisiko (Emesisinzidenz ohne Antiemetika)	Substanz
Hoch (> 90 %)	Cisplatin Methlorethamin Streptozotocin Cyclophosphamid (≥ 1500 mg/m ² KOF) Carmustin Dacarbacin Dactinomycin
Moderat (30–90 %)	Oxaliplatin Cytarabin > 1 g/m ² Carboplatin Ifosfamid Cyclophosphamid (≤ 1500 mg/m ² KOF) Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan
Niedrig (10–30 %)	Paclitaxel Docetaxel Mitroxantron Topotecan Etoposid Pemetrexed Methotrexat Mitomycin Gemcitabin Cytarabin (≤ 1000 mg/m ² KOF) Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab
Minimal (< 10 %)	Bevacizumab Bleomycin 2-Chlordeoxyadenosin Fludarabin Rituximab Vinblastin Vincristin Vinorelbin

KOF: Körperoberfläche

■ Antiemetische Substanzklassen

Es steht außer Zweifel, dass die Behandlung der chemotherapieinduzierten Nausea und Emesis in den vergangenen 25 Jahren eine Reihe von entscheidenden Fortschritten erlebt hat. Dabei kommt der Einführung des ersten 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron Ende der 1980er-Jahre sicherlich ganz entscheidende Bedeutung zu. In Tabelle 2 ist die Entwicklung der antiemetischen Therapie stichpunktartig aufgeführt.

Cannabinoide

Bereits 1975 beobachteten Sallan et al. eine geringere Inzidenz für Nausea und Emesis nach Chemotherapie bei Patienten, die zuvor Marihuana geraucht hatten [9]. Untersuchungen zeigten, dass die entsprechende Wirksubstanz, das Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), in einer Stärke von 15–20 mg eine überlegene Wirksamkeit bezüglich Vermeidung von Nausea und Emesis gegenüber Placebo mit sich brachte. Die Nebenwirkungen der THC-Therapie bestehen v. a. in Müdigkeit, Euphorie, paranoiden Anfällen und Schwindel. Auch in jüngerer Vergangenheit wurde in kleinen Studien die Wirksamkeit von THC in besonders schwierigen Fällen belegt, sodass den Cannabinoiden auch in Zukunft ein gewisser Platz in der Prophylaxe besonders schwerer chemotherapieinduzierter Nausea und Emesis zugestanden werden kann [10].

Dopamin-Rezeptorantagonisten und Benzodiazepine

Man unterscheidet die substituierten Benzamide (z. B. Metoclopramid, Alizaprid), die Phenothiazine und Butyrophenone. Die letzten beiden aufgeführten Gruppen werden pharmakologisch den Neuroleptika zugeordnet.

Metoclopramid (MCP) erhöht die Motilität des Gastrointestinaltrakts und steigert über die Hemmung peripherer und zentral lokalisierter Dopamin-D₂-Rezeptoren die Magenentleerung. Hohe Dosen von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) i. v. erweisen sich selbst bei hoch-emetogener Chemotherapie hinsichtlich der Vermeidung von Nausea und Emesis als außerordentlich wirksam. Allerdings stehen die zentralnervösen Nebenwirkungen, wie z. B. akute Dystonien oder extrapyramidale Reaktionen, einer breiten Anwendung entgegen. Konventionelle MCP-Dosen von z. B. 3–4× täglich 0,5 mg/kg KG *per os* werden häufig routinemäßig in den Folgetagen nach einer Chemotherapie verabreicht.

Bei den Phenothiazinen und Butyrophenonen handelt es sich um zentral wirksame Dopamin-Rezeptorantagonisten. Aufgrund

ihrer anxiolytischen und sedierenden Wirkkomponente werden sie vor allem dann genutzt, wenn die chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis auch von konditioniertem Erbrechen überlagert wird, wie es nicht selten im Lauf der Therapiezyklen zu beobachten ist [11]. Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet ist der Einsatz des atypischen Neuroleptikums Olanzapin. Gegenüber den klassischen Neuroleptika zeichnen sich die atypischen Neuroleptika vor allem durch eine deutlich geringere Inzidenz an extrapyramidalen Reaktionen aus [7]. Olanzapin ist von der „Federal Drug Administration“ (FDA) zugelassen und blockiert multiple Neurotransmitter. Als Nebenwirkungen sind Sedation und Gewichtszunahme bekannt [12]. Darüber hinaus wurde eine Assoziation mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus beschrieben [13].

Was die Behandlung des konditionierten (antizipatorischen) Erbrechens betrifft, kommt auch den Benzodiazepinen, wie z. B. Lorazepam, eine wichtige Bedeutung zu [14].

Serotonin- (5-HT₃-) Rezeptorantagonisten

Serotonin-Rezeptor-spezifische 5-HT₃-Rezeptoren kommen im ZNS und Gastrointestinaltrakt vor. Die antiemetische Wirkung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wie z. B. Dolansetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron wird sowohl im zentralen Nervensystem als auch gastrointestinal über den N. vagus und die Splanchnikusnerven vermittelt. Als Hauptnebenwirkung treten Kopfschmerzen, Verstopfung und gelegentlich auch Durchfall auf. Die Einführung dieser Substanzklasse zur Prävention von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen hat zu einer wesentlichen Verbesserung der Supportivtherapie geführt [15–17]. In Tabelle 3 sind die momentan auf dem Markt erhältlichen Substanzen aufgelistet. Hierbei weisen die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten der ersten Generation, Dolansetron, Granisetron, Ondansetron, Tropisetron, Azasetron und Ramosetron [18–20], eine Wirkungsäquivalenz und ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum auf: Sie wirken nicht bei verzögerter Übelkeit und Erbrechen [21–24]. Der 5-HT₃-Rezeptorantagonist der zweiten Generation, Palonosetron, hat in klinischen Studien auch eine Wirksamkeit zur Kontrolle von verzögerter Übelkeit und Erbrechen gezeigt. Er weist eine höhere Bindung an die 5-HT₃-Rezeptoren auf und hat eine signifikant längere Halbwertszeit (beinahe 40 Stunden, also 4–5× länger als die Halbwertszeit von Dolansetron, Granisetron oder Ondansetron). Zudem besitzt er ein gutes Sicherheitsprofil [17]. In 2 großen Studien [25, 26] bei Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhielten, zeigte sich eine signifi-

Tabelle 2: Zeitliche Entwicklung der antiemetischen Substanzklassen

1975	Cannabinoide
1979	Steroide
1981	Hochdosis-Metoclopramid (HD-MCP)
1983	Kombination HD-MCP und Steroide
1987	Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten)
1990	Kombination 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist und Steroid
1993	Kombination 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist und Dopamin-D ₂ -Rezeptorantagonist
2003	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist Aprepitant

Tabelle 3: Serotonin-Antagonisten und Dosierung vor Chemotherapie

Antiemetikum	Verabreichungsweg	Dosierung
Azasetron	IV	10 mg
Dolansetron	IV PO	100 mg 100 mg
Granisetron	IV PO	1 mg 2 mg
Ondansetron	IV PO	8 mg 24 mg
Palonosetron	IV	0,25 mg
Ramosetron	IV	0,30 mg
Tropisetron	IV oder PO	5 mg

IV: intravenös; PO: peroral

kante Verbesserung in der akuten und verzögerten Phase von Übelkeit und Erbrechen für diejenigen Patienten, die Palonosetron erhielten, im Vergleich zur der Gruppe, die entweder mit Ondansetron oder Dolasetron behandelt wurden.

Substanz P (NK1-Rezeptorantagonisten)

Substanz P induziert Übelkeit über die Bindung an NK1-Rezeptoren im abdominellen Vagus, im Nucleus tractus solitarius (NTS) und in der Area postrema. Für Substanzen, die NK1-Rezeptoren blockieren, konnte eine Reduktion von Emesis nach Gabe von Cisplatin und Apomorphinen sowie nach Bestrahlungstherapie gezeigt werden [27]. Diese Beobachtung führte zur Entwicklung der NK1-Rezeptorantagonisten. Tattersall et al. stellten fest, dass Aprepitant (L-754,030, MK-869) und sein wasserlösliches Phosphoryl-Produg, Fosaprepitant (L-758, 298), die akute und verzögerte Cisplatin-induzierte Übelkeit im Tiermodell inhibieren [28]. Diese Tierversuche schafften die Basis für die folgenden Phase-II- und -III-Studien mit NK1-Rezeptorantagonisten beim Menschen [29–35].

Aprepitant

Mit Aprepitant wurde 2003 weltweit der erste Vertreter der Neurokinin-Antagonisten eingeführt. Zwei große randomisierte Phase-III-Studien bei Patienten mit hoch-emetogener, Cisplatin-haltiger Chemotherapie zeigten eine signifikante Reduktion von akutem und verzögertem Erbrechen durch die Kombinationstherapie mit Aprepitant im Vergleich zum Kontrollarm, bestehend aus Dexamethason und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten alleine [34, 35].

In diese Studien eingeschlossen wurden Patienten, die zum ersten Mal eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhielten und mit einer Cisplatin-Dosis > 70 mg/m² Körperoberfläche therapiert wurden. Insbesondere die Verbesserung des vollständigen Ansprechens (Tag 1–5) von 48 % auf 68 % (p < 0,001) in diesen beiden Studien (gepoolte Daten) zeigt den großen Fortschritt in der antiemetischen Prophylaxe durch die Kombinationstherapie mit Aprepitant. Auch wenn die Zahlen sehr schön sind, so finden sie sich nicht in der Publikation. Die „complete response verzögert“ verbesserte sich von 72 % auf 51 %, „Übelkeit verzögert“ nur von 52 % auf 44 % [8].

Eine weitere, kontrollierte randomisierte Studie zeigte zudem, dass die Kombination mit Aprepitant nicht nur gegenüber der 1-tägigen 5-HT₃-Rezeptorantagonist-Applikation in Kombination mit Dexamethason, sondern auch im Vergleich zu einer verlängerten Applikationsdauer des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron auf 4 Tage plus Dexamethason eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt „vollständiges Ansprechen“ (kein Erbrechen, keine zusätzliche antiemetische Therapie) sowohl in der akuten (72 vs. 61 %; p < 0,003) als auch in der verzögerten Phase (74 vs. 63 %; p < 0,004) erbringt [36]. Dies ist als weiterer Beleg für die Überlegenheit der NK1-Rezeptorantagonisten gegenüber den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in der verzögerten Phase der Übelkeit zu werten.

Im klinischen Alltag beobachtet man häufig ein Nachlassen der Effektivität der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten über mehrere konsekutive Chemotherapiezyklen hinweg [37]. Eine Analyse der beiden großen randomisierten Phase-III-Studien zur Effek-

tivität von Aprepitant zeigte, dass der antiemetische Effekt auch über mehrere Chemotherapiezyklen konstant erhalten bleibt [38].

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter moderat-emetogener, Anthracyclin-haltiger Chemotherapie konnte in einer weiteren randomisierten Studie ein signifikanter Vorteil für die ergänzende Aprepitant-Applikation gegenüber der Standardprophylaxe aus Dexamethason und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten gezeigt werden [39]. Auch hier wurde die signifikant bessere Wirksamkeit des Therapieregimes mit Aprepitant über 4 Chemotherapiezyklen aufrechterhalten [40].

Fosaprepitant

Für Patienten, denen es nicht möglich ist, orale Medikamente zu sich zu nehmen, z. B. wegen einer schweren Mucositis oder Schluckschwierigkeiten, wird eine intravenöse Verabreichung benötigt. Dexamethason und die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten stehen intravenös zur Verfügung. Bislang gab es jedoch nur eine orale Form eines NK1-Rezeptorantagonisten.

Fosaprepitant (NK-0517) ist ein wasserlösliches Phosphoryl-Produg von Aprepitant, welches nach intravenöser Gabe innerhalb von 30 min. zu Aprepitant umgewandelt wird. Die pharmakologische Wirkung von Fosaprepitant wird dem Aprepitant zugeschrieben. Die Verträglichkeit ist in verschiedenen klinischen Studien an ca. 700 Patienten/Probanden untersucht worden [41]. In einer Studie an gesunden Probanden wurde Fosaprepitant bis zu einer Dosis von 150 mg gut vertragen. Die intravenöse Formulierung (115 mg) ist zu Beginn 2008 von den europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden zugelassen worden [42].

Kortikosteroide

In einer Vielzahl von Studien wurde der antiemetische Effekt von Kortikosteroiden belegt [43–45]. In Kombination mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und in Kombination mit NK1-Rezeptorantagonisten zeigt sich eine Verbesserung der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie im Vergleich zu den Einzelsubstanzen [46, 47].

Der antiemetische Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist weitgehend unklar. Diskutiert werden unter anderem eine Zellmembranstabilisierung im Bereich der Chemorezeptor-Triggerzone und eine Beeinflussung der Emesis über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Eingesetzt wird v. a. Dexamethason (z. B. Fortecortin), daneben Methylprednisolon (z. B. Urbason). Ein negativer Einfluss auf die laufende Behandlung bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen sind angesichts des zeitlich begrenzten Einsatzes der Kortikosteroide kaum zu befürchten.

In der Monotherapie sind Kortikosteroide vor allem in der Therapie der verzögerten Nausea/Emesis wirksam und dabei einem Serotonin-Antagonisten zumindest gleichwertig. Eine Studie konnte zeigen, dass eine routinemäßige Verordnung von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zur Bekämpfung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen nach moderat- oder hoch-emetogener Chemotherapie nicht empfehlenswert ist, da dies den meisten Patienten keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Gabe eines Kortikosteroids bringt und die Kosten zusätzlich steigert [48].

■ **Therapiestrategien (modifiziert nach ASCO-Guidelines)**

Akute Emesis

Zunächst erfolgt die Festlegung des emetogenen Potenzials der Chemotherapie (Tab. 1). Das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial zählt; es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika. Es wird eine prophylaktische Antiemetikagabe vor Beginn der Chemotherapie entsprechend dem emetogenen Potenzial der Chemotherapie empfohlen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der intravenösen Gabe ebenbürtig. Die 1× tägliche Gabe von Antiemetika ist ausreichend. Gemäß der Leitlinie der „American Society of Clinical Oncology“ (2006) zum Einsatz von Antiemetika in der Onkologie [49] wird empfohlen, bei Patienten, die eine Chemotherapie mit

Tabelle 4: Antiemetische Prophylaxe am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2–4 (verzögerte Phase). Mod. nach [49, 50].

Emetogenes Potenzial	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab 24 h bis Tag 5 nach CTX)
Hoch (> 90 %)	<p><u>5-HT₃-Rezeptorantagonist</u> Granisetron 2 mg p.o./1 mg i.v. Ondansetron 16–24 mg p.o./8 mg i.v. Tropisetron 5 mg p.o./i.v. Dolasetron 200 mg p.o./100 mg i.v. Palonosetron 0,25 mg i.v.</p> <p>+ <u>Steroid</u> Dexamethason 12 mg p.o./i.v.</p> <p>+ <u>Neurokinin-1-Rezeptorantagonist</u> Aprepitant 125 mg p.o.</p>	<p><u>Steroid</u> Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 3 Tage</p> <p><u>Neurokinin-1-Rezeptorantagonist</u> Aprepitant 80 mg p.o. für 2 Tage</p>
Moderat (30–90 %)	<p>Bei Anthrazyklin/Cyclophosphamid-(AC-) basierten Chemotherapien wie bei hoch-emetogener Chemotherapie</p> <p>Andere Chemotherapien <u>5-HT₃-Rezeptorantagonist</u> Dosis siehe oben + <u>Steroid</u> Dexamethason 8 mg p.o./i.v.</p>	<p>Bei Anthrazyklin/Cyclophosphamid-(AC-) basierten Chemotherapien <u>Neurokinin-1-Rezeptorantagonist</u> Aprepitant 80 mg p.o. für 2 Tage + <u>Steroid</u> Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage (nicht Bestandteil der MASCC- und ASCO-Guidelines)</p> <p>Andere Chemotherapien <u>Steroid</u> Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage oder alternativ (nicht erste Wahl) <u>5-HT₃-Rezeptor-Antagonist</u> (Dosis s. o.) oder alternativ (nicht Bestandteil der MASCC- und ASCO-Guidelines) Metoclopramid 3–4×/die 30–40 Tropfen</p>
Gering (10–30 %)	<p><u>Steroid</u> Dexamethason 8 mg p.o./i.v.</p>	Keine Routineprophylaxe
Minimal (< 10 %)	Keine Routineprophylaxe	Keine Routineprophylaxe

CTX: Chemotherapie

hohem Emesisrisiko erhalten, sowie bei Patienten, die Anthrazykline in Kombination mit Cyclophosphamid erhalten, Serotonin- (5-HT₃-) Rezeptorantagonisten gemeinsam mit Dexamethason und Aprepitant zu verwenden. Bei Patienten, die andere Substanzen als AC mit moderatem Emesisrisiko erhalten, sollte ein Serotonin- (5-HT₃-) Rezeptorantagonist in Kombination mit Dexamethason verwendet werden. Werden Substanzen mit moderatem Emesisrisiko eingesetzt und weist der Patient zusätzlich individuelle Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen auf, wird ebenfalls die 3-Fach-Kombination aus einem Serotonin- (5-HT₃-) Rezeptorantagonisten, Dexamethason und Aprepitant empfohlen. Für Chemotherapeutika mit niedrigem Emesisrisiko wird Dexamethason 8 mg allein vorgeschlagen (Tab. 4).

Bei Verabreichung einer Polychemotherapie sollten die Patienten Antiemetika erhalten, die für das Chemotherapeutikum der Kombination mit dem höchsten Emesisrisiko geeignet sind. Bei über mehrere aufeinanderfolgende Tage laufenden Chemotherapieprotokollen wird empfohlen, die an jedem Tag der Chemotherapie für die Risikoklasse dieser Chemotherapie geeigneten Antiemetika zu verabreichen.

Verzögerte Emesis (Erbrechen, das ≥ 24 Stunden nach der Chemotherapie auftritt)

Das Auftreten einer Emesis in den ersten 24 Stunden nach einer Chemotherapie bedeutet auch ein erhöhtes Risiko für eine persistierende Emesis oder eine Emesis, die > 24 Stunden nach der antineoplastischen Therapie einsetzt [4, 5].

Folgende Antiemetika stehen zur Prophylaxe einer Emesis ≥ 24 Stunden nach Chemotherapie zur Verfügung:

- Dexamethason
- Aprepitant
- Metoclopramid und Serotonin- (5-HT₃-) Rezeptorantagonisten

Empfehlungen für die Prophylaxe einer ≥ 24 Stunden nach einer Chemotherapie auftretenden Emesis (Tab. 4)

- a) Hohes Emesisrisiko: Bei allen Patienten, die Cisplatin oder irgendeine andere Substanz mit hohem Emesisrisiko erhalten, wird zur Prophylaxe einer verzögerten Emesis die 2-Fach-Kombination aus Dexamethason und Aprepitant empfohlen.
- b) Für Patienten, die Substanzen mit moderatem Emesisrisiko, z. B. eine AC-haltige Chemotherapie erhalten, wird Aprepitant als Einzelsubstanz empfohlen. Bei allen anderen Chemotherapien wird zur Prophylaxe einer verzögerten Emesis Dexamethason als Einzelsubstanz vorgeschlagen.
- c) Für Substanzen mit niedrigem und minimalem Emesisrisiko wird keine routinemäßige Antiemetikaprophylaxe für eine verzögerte Emesis vorgeschlagen.

■ **Zusammenfassung**

Die Erforschung und medikamentöse Beeinflussung pathophysiologischer Mechanismen von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen haben in den vergangenen Jahren zu großen Fortschritten auf dem Gebiet der supportiven Therapie geführt. Belasteten diese Symptome zuvor einen Großteil der Patienten, so ist es nun durch eine leitlinien- und an das emete-

gone Potenzial der Chemotherapie angepasste medikamentöse Prophylaxe möglich, Übelkeit und Erbrechen in der Mehrzahl der Patienten zu mildern oder sogar komplett zu verhindern. Grundsätzlich gilt, dass die Prophylaxe von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen den Grundstein der Behandlung darstellen sollte. So lässt sich zudem dem Auftreten von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen im Sinne einer klassischen Konditionierung entgegenwirken. Zu beachten ist, dass die Medikation bei hoch- und moderat-emetogener Chemotherapie an den Tagen der Zytostatikagaben, aber auch im Anschluss in der Post-Chemotherapiephase erfolgen sollte, um möglichst das Auftreten einer verzögerten Übelkeit zu verhindern. Eine perorale Gabe der prophylaktischen Medikation ist generell ausreichend, wobei jedoch eine entsprechend frühzeitige Verabreichung, ca. 2 h vor Beginn der Therapie, eingehalten werden sollte, um einen entsprechenden Wirkspiegel zu gewährleisten. Intravenöse Präparationen bieten den Vorteil, dass sie auch bei Patienten mit z. B. Mukositisbeschwerden eingesetzt werden können und bereits ca. 30 min. nach Gabe einen antiemetischen Schutz bieten.

Nach Festlegung des emetogenen Potenzials einer Chemotherapie (Tab. 1) erfolgt die leitliniengerechte prophylaktische Therapie wie zuvor aufgeführt und in Tabelle 4 nochmals zusammengefasst. Als wichtigste Substanzklassen müssen heute die 5-HT₃-Antagonisten, die NK1-Rezeptorantagonisten und die Kortikosteroide gelten. Gerade bei Patienten, die aufgrund ihrer individuellen Risikofaktoren mit hoher Wahrscheinlichkeit an Übelkeit und Erbrechen leiden werden, ist auch bei moderat-emetogener Chemotherapie der Einsatz eines NK1-Rezeptorantagonisten zu erwägen. Insgesamt zeichnet sich ab, dass wahrscheinlich auch Patienten, die eine nicht AC-basierte, moderat-emetogene Chemotherapie erhalten, vom Einsatz eines NK-1-Rezeptorantagonisten profitieren [51]. Kommt es trotz prophylaktischer Medikation zu Übelkeit und Erbrechen, so ist die zusätzliche Gabe von Dopamin-Rezeptorantagonisten, v. a. Metoclopramid und Alizaprid, indiziert. Auch Benzodiazepine, z. B. Lorazepam, sind hier gerade auch wegen ihrer sedierenden Wirkung oft hilfreich. Kommt es zu verzögerter Übelkeit, so sind die klassischen 5-HT₃-Antagonisten der ersten Generation oft nicht wirksam. Es empfiehlt sich stattdessen die Gabe von Dopamin-Antagonisten und Kortikosteroiden. Bei Nicht-Ansprechen ist auch der Einsatz eines NK1-Rezeptorantagonisten zu erwägen.

Cannabinoide und Neuroleptika müssen als Reservemedikation angesehen werden und haben bisher keinen Eingang in die Erstlinien-Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften zur antiemetischen Prophylaxe gefunden. Zu erwarten ist, dass in den kommenden Jahren der Stellenwert der NK1-Rezeptorantagonisten weiter zunehmen wird. So besteht die berechtigte Hoffnung, dass chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen unter einer optimalen supportiven Therapie ihren Schrecken verlieren werden und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert wird.

■ Interessenkonflikt

GE erhielt Forschungsunterstützung von, ist beratend tätig für und erhielt Reisekostenunterstützung von MSD. TS und GM verneinen Interessenkonflikte.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Sowohl die Prophylaxe als auch die Therapie von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen sollten den aktuellen Leitlinien folgen.
- Bei leitliniengerechter, prophylaktischer antiemetischer Therapie kann die Prävalenz von chemotherapieinduzierter Übelkeit/Erbrechen selbst bei hoch-emetogenen Regimes auf ~ 25 % gesenkt werden.
- Das emetogene Potenzial des Zytostatikums selbst ist der Hauptrisikofaktor für das chemotherapieinduzierte Erbrechen.
- Als wichtigste Substanzen für die Prophylaxe sind anzusehen: 5-HT₃-Antagonisten, Kortikosteroide und NK1-Rezeptorantagonisten.

1. Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei hochemetogener Chemotherapie wird die Kombination eines 5-HT₃-Antagonisten, eines Kortikosteroids und welcher weiteren Substanzklasse empfohlen?

- a) Dopaminantagonist
- b) NK1-Antagonist
- c) Cannabinoid
- d) Antihistaminikum
- e) Benzodiazepin

2. Was gilt als Hauptrisikofaktor für chemotherapieinduziertes Erbrechen?

- a) Vorhergehende Erfahrung mit Übelkeit/Erbrechen
- b) Alkoholabusus
- c) Weibliches Geschlecht
- d) Emetogenes Potenzial des Chemotherapeutikums
- e) Ängstliche Grundhaltung

3. Welche Substanz eignet sich besonders für den Einsatz bei antizipatorischem Erbrechen?

- a) Lorazepam
- b) Dexamethason
- c) Granisetron
- d) Aprepitant
- e) Metoclopramid

4. Welche der folgenden Substanzen hat das höchste emetogene Potenzial?

- a) Rituximab
- b) Gemcitabin
- c) Cytarabin
- d) Fluorouracil
- e) Cisplatin

5. Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- a) Bei AC-haltiger Chemotherapie ist die zusätzliche Gabe von Aprepitant indiziert.
- b) Bei gering emetogener Chemotherapie ist die Gabe eines Kortikosteroids ausreichend.
- c) Es erfolgt immer eine antiemetische Prophylaxe, auch bei minimal emetogenen Zytostatika.
- d) Palonosetron wird auch bei der verzögerten Übelkeit eine Wirkung zugeschrieben.
- e) Cannabinoide sind als Reservetherapeutika anzusehen.

Lösung

Literatur:

1. Morran C, Smith DC, Anderson DA, et al. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: A prospective randomized trial of antiemetics. *Br Med J* 1979; 1: 1323–4.

2. Morrow GR, Lindke J, Black PM. Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients: Prospective examination of eight clinical characteristics. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 215–23.

3. National Comprehensive Cancer Network: Antiemesis. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf [gesehen 21. 10. 2010].

4. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953; 5: 193–230.

5. Hesketh PJ, van Belle SV, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1074–80.

6. Higa GM, Auber ML, Altaia R, et al. 5-Hydroxyindoleacetic acid and substance P profiles in patients receiving emetogenic chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12: 201–9.

7. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529–34.

8. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010 [Epub ahead of print].

9. Sallan S, Zinsberg N, Frei E. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1975; 293: 795–7.

10. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* 2005; 6: 35–42.

11. Jordan K, Kasper C, Schmolli HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer* 2005; 41: 199–205.

12. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-associated weight gain: A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 7): 22–31.

13. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, et al. New onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40: 438–43.

14. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, et al. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 170–5.

15. Hesketh PJ. New treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2004; 12: 550–4.

16. Mantovani G, Maccio A, Bianchi A, et al. Comparison of granisetron versus ondansetron versus tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of

head and neck cancer; a randomized controlled trial. *Cancer* 1996; 77: 941–8.

17. Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Two new agents. *J Support Oncol* 2003; 1: 89–103.

18. Simpson K, Spencer CM, McClellan KJ. Tropisetron: an update of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59: 1297–315.

19. Kimura E, Niimi E, Watanabe A, et al. Study on clinical effect of a continuous intravenous infusion of azasetron against nausea and vomiting induced by anticancer drug including CDDP. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23: 477–81.

20. Taguchi T, Tsukamoto F, Watanabe T, et al. Usefulness of ramosetron hydrochloride on nausea and vomiting in CMF or CEF therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26: 1163–70.

21. Roila F, Warr D, Clark-Snow R, et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 104–8.

22. Latreille J, Pater J, Johnston D, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1174–8.

23. Navari RM, Madajcovic S, Anderson N, et al. Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed emesis. A large, multicenter, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2408–16.

24. Geling O, Eichler H. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1289–94.

25. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with Palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist. Results of a phase III, single-dose trial versus dolansetron. *Cancer* 2003; 98: 2473–82.

26. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. 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* 2003; 14: 1570–7.

27. Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000; 60: 533–46.

28. Tattersall FD, Rycroft W, Cumberbatch M, et al. The novel NK-1 receptor antagonist MK-869 (L-754,030) and its water soluble phosphoryl prodrug, L-758,298, inhibit acute and delayed cisplatin-induced emesis in ferrets. *Neuropharmacology* 2000; 39: 652–63.

29. Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, et al. Use of a NK-1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin (letter). *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 817–8.

30. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, et al. Randomized phase II study of the neurokinin-1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 338–43.

31. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1 receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340: 190–5.

32. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1759–67.

33. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK-1 antagonist Aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290–300.

34. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112–9.

35. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin-1 receptor antagonist Aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 3090–8.

36. Aapro MS, Schmolli HJ, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of Aprepitant combination regimen with 4-day ondansetron + 4-day dexamethasone for prevention of acute and delayed nausea/vomiting after cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl): #8007.

37. De Wit R, Schmitz PIM, Verweij J, et al. Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of 5HT₃ antagonist prophylaxis is not maintained. *J Clin Oncol* 1996; 14: 644–51.

38. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. Addition of the oral NK1 antagonist Aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4105–11.

39. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–30.

40. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005; 104: 1548–55.

41. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, et al. Comparison of L-758,298, a prodrug

for the selective neurokinin-1 antagonist L754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 835–42.

42. Lasseter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of Fosaprepitant and bioequivalency to Aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834–40.

43. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554–9.

44. Latreille J, Stewart D, Laberge F, et al. Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer* 1995; 3: 307–12.

45. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725–9.

46. Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 596–600.

47. Navari RM. Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4: 715–24.

48. Aapro MS, Thuerlimann B, Sessa C, et al.; Swiss Group for Clinical Cancer Research. A randomized double-blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Ann Oncol* 2003; 14: 291–7.

49. Kris MG, Hesketh PJ. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–47.

50. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–8.

51. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423–31.

PD Dr. med. Gerlinde Egerer

Geboren 1960. 1979–1986 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg. 1986 Approbation, 1987 Promotion über das Thema „Morphologische Vaskularisationsstudien der Schweineurniere und ihres Glomerulus sowie die Immunhistochemie reninproduzierender Zellen in Ur- und Nachniere“. 1993 Anerkennung als Internistin, 1997 Fachärztin für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. 2006 Venia legendi für das Fach Innere Medizin, 2007 Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit 2009 Mitglied der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg.



Richtige Lösung von S. 23: 1b; 2d; 3a; 4e; 5c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)