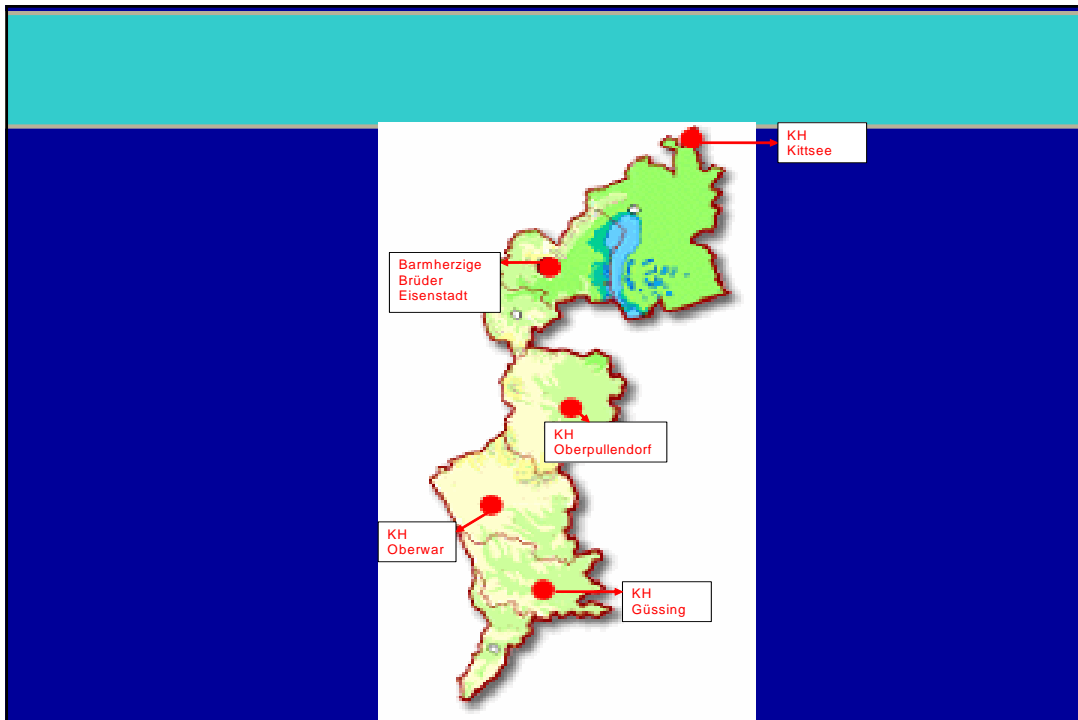




## Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im ambulanten Bereich

Dr. Wolfgang Stangl



## Fallbeispiel A

**AB, 47 Jahre, weibl., Weichteilsarkom**

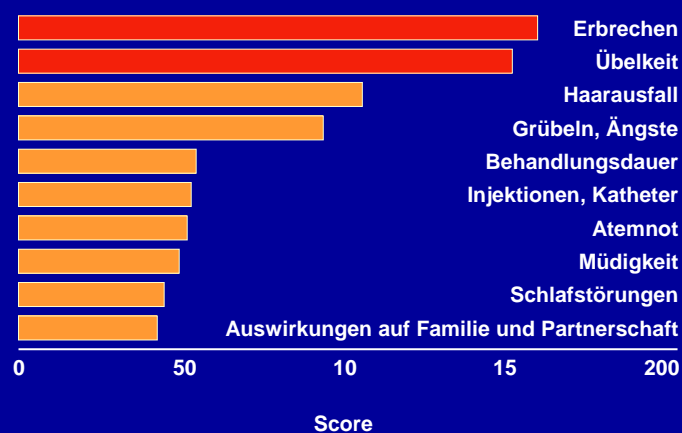
**Aktuell: Aufnahme zum 3.Zyklus Ifosphamid/Doxorubicin**

**1.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen**

**2.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen**

**Beim Aufnahmegespräch teilt die Pat. der Schwester mit, dass Sie die Chemotherapie abbrechen werde, sollten noch einmal Übelkeit und Erbrechen auftreten**

## Belastungen durch Chemotherapie<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Coates A et al. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19:203

## Antiemetische Therapiegewohnheiten \*

\* Roila et al. ASCO 2001: Abstr 1587

Emetogenes Potential der Chemotherapie	Behandlungsregime	akute Emesis (%)	verzögerte Emesis (%)
<b>hoch</b>	Befolgung der Richtlinien	77	20
	5-HT3-Antagonisten allein	22	29
	keine Antiemese	-	41
moderat	Befolgung der Richtlinien	57	61
	5-HT3-Antagonisten allein	40	-
	keine Antiemese	-	35
gering	Befolgung der Richtlinien	5	85
	5-HT3-Antagonisten allein	45	-
	5-HT3-Antagonisten + Steroid	20	11
	Metoclopramid	21	4

## Antiemetische Therapiegewohnheiten \*

\* Roila et al. ASCO 2001: Abstr 1587

Emetogenes Potential der Chemotherapie	Behandlungsregime	akute Emesis (%)	verzögerte Emesis (%)
<b>hoch</b>	Befolgung der Richtlinien	77	20
	5-HT3-Antagonisten allein	22	29
	keine Antiemese	-	41
<b>moderat</b>	Befolgung der Richtlinien	57	61
	5-HT3-Antagonisten allein	40	-
	keine Antiemese	-	35
gering	Befolgung der Richtlinien	5	85
	5-HT3-Antagonisten allein	45	-
	5-HT3-Antagonisten + Steroid	20	11
	Metoclopramid	21	4

## Antiemetische Therapiegewohnheiten \*

\* Roila et al. ASCO 2001: Abstr 1587

Emetogenes Potential der Chemotherapie	Behandlungsregime	akute Emesis (%)	verzögerte Emesis (%)
<b>hoch</b>	Befolgung der Richtlinien	77	20
	5-HT3-Antagonisten allein	22	29
	keine Antiemese	-	41
<b>moderat</b>	Befolgung der Richtlinien	57	61
	5-HT3-Antagonisten allein	40	-
	keine Antiemese	-	35
<b>gering</b>	Befolgung der Richtlinien	5	85
	5-HT3-Antagonisten allein	45	-
	5-HT3-Antagonisten + Steroid	20	11
	Metoclopramid	21	4

## ANTIEMETIC GUIDELINE CONSENSUS

- Official Process Subscribed to by 9 International Oncology Groups -

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

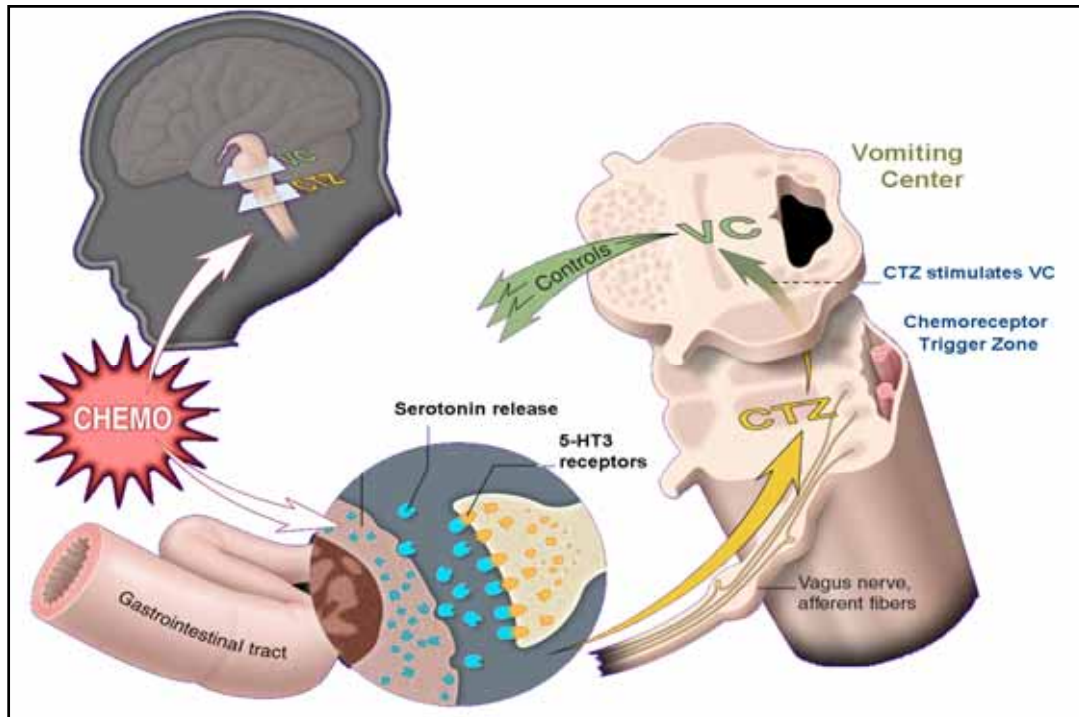
## Richtlinien zu Emesis und Nausea

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

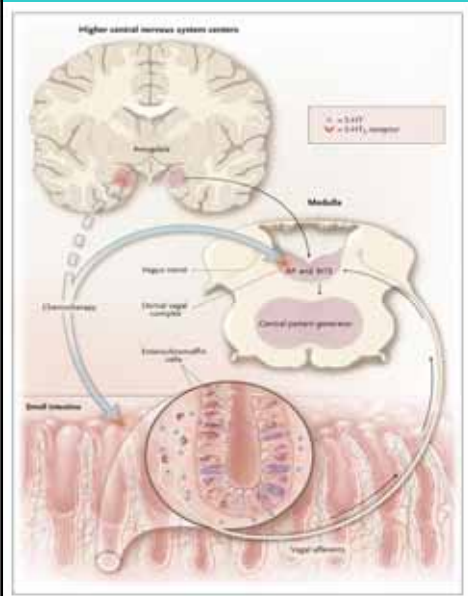
[www.mascc.org](http://www.mascc.org)

[www.asco.org](http://www.asco.org)

[www.esmo.org](http://www.esmo.org)



## Pathways by Which Chemotherapeutic Agents May Produce an Emetic Response



→ **5-Hydroxytryptamin  
5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren**

→ **Substanz P  
Neurokinin-1 Rezeptoren**

→ **Dopamin  
Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren**

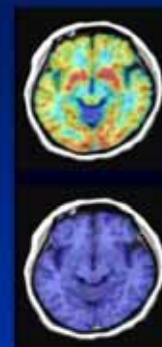
→ **Endocannabinoide  
agonistisch antiemetischer Effekt**

Hesketh P. N. *Enal J Med* 2008;358:2482-2494

## Aprepitant Blocks Brain NK<sub>1</sub> Receptors in Humans (*cont*)

Binding of PET tracer  
to NK<sub>1</sub> receptors before  
dosage with aprepitant

Blockage of NK<sub>1</sub> receptors after  
dosage with aprepitant 125 mg



Tracer Binding  
Low High

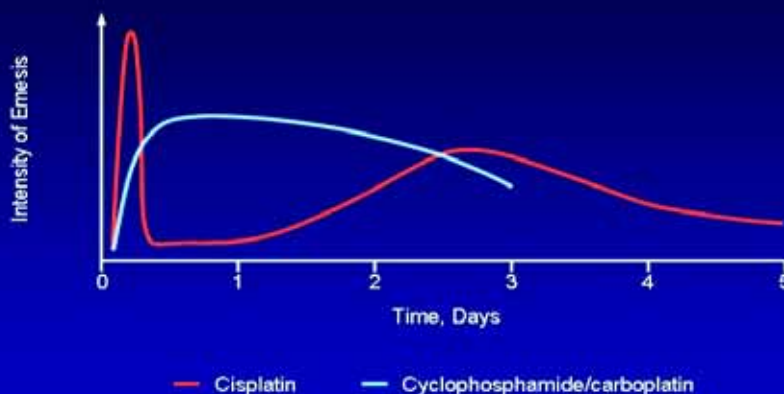
This PET scan shows the CNS blockade of NK<sub>1</sub> receptors by aprepitant in a normal healthy volunteer who was taking 125 mg of aprepitant on a chronic basis. The scan was completed 24 hours after the volunteer took the last dose of aprepitant. Pharmacokinetic and plasma concentration data after the 125-mg dose of a trifold pack suggest NK<sub>1</sub> receptor blockade will be 90%, subsequent doses are expected to sustain high levels of receptor blockade.<sup>1,2</sup>

## Risikofaktoren für Chemotherapie - induzierte Nausea und Emesis (2)

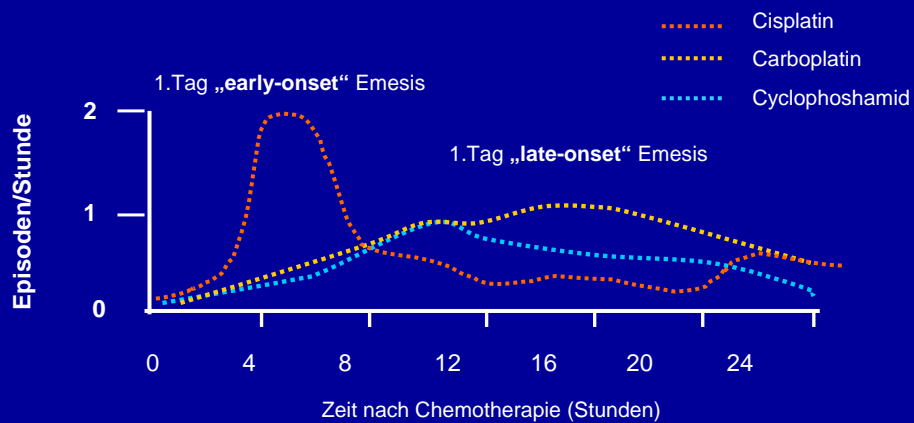
- vorausgegangene Chemotherapie
- frühere Erfahrungen mit Übelkeit/ Erbrechen
- Alter <35 (50?)
- Geschlecht weiblich
- Geringer Alkoholkonsum
- psychische Verfassung des Patienten



## Comparison of Biphasic and Monophasic Patterns of Emesis



## Formen der Chemotherapie– induzierten Nausea und Emesis



## Formen der Chemotherapie– induzierten Nausea und Emesis

**AKUTE**  
NAUSEA UND EMESIS

Symptomatik innerhalb der ersten 24 Stunden

**VERZÖGERTE**  
NAUSEA UND EMESIS

beginnt nach 24 h, Symptomatik innerhalb von 1- 4 (5) Tagen

**ANTIZIPATORISCHE**  
NAUSEA UND EMESIS

konditionierte, bereits vor Chemotherapie auftretende Symptomatik

## Zytostatika mit hohem emetogenen Potential <sup>1</sup>

>90%

- Cisplatin
- Cyclophosphamid (>1500 mg /m<sup>2</sup>)
- Streptozocin
- Dacarbazin
- Carmustin
- Mechlorethamine
- Procarbazine (p.o.)

1MASCC Update 2008

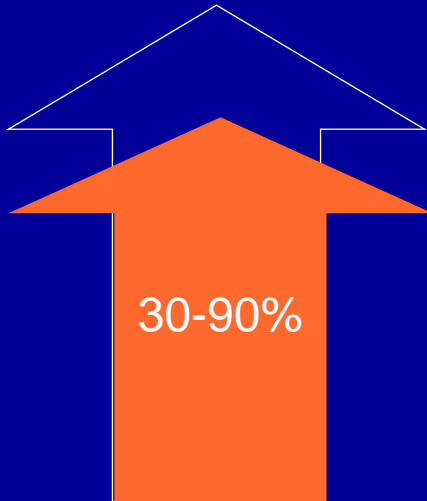
## Standardbegleittherapie

### Hochemetogene Therapie

Tag 1	Emend® 125 mg p.o.
	Fortecortin ® 12 mg p.o.
	5-HT3 Antagonist i.v.
Tag 2+3 (4)	Emend ® 80 mg p.o.
	Fortecortin ® 8 mg p.o.

NCCN 2008

## Zytostatika mit moderatem emetogenen Potential<sup>1</sup>



- Cytarabin  $>1\text{g}/\text{m}^2$
- Cyclophosphamid ( $<1500\text{ mg}/\text{m}^2$ )
- Carboplatin
- Oxaliplatin
- Doxorubicin ( $>60\text{ mg}/\text{m}^2$ )
- Epirubicin ( $>90\text{ mg}/\text{m}^2$ )
- Ifosfamid
- Vinorelbine (po)
- Irinotecan
- Temozolomide (po)

<sup>1</sup> MASCC Update 2008

## Standardbegleittherapie

### Moderat emetogene Chemotherapie

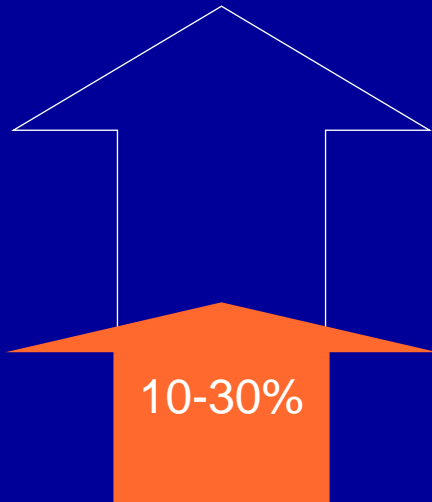
Kombination Anthrazyklin +  
Cyclophosphamid  
oder selektierte Patienten :

Tag 1	5-HT3 Antagonist Fortecortin <sup>®</sup> 8mg i.v.
Tag 2+3	Fortecortin <sup>®</sup> 8mg p.o. oder 5-HT3 Antagonist p.o.

Tag1	Emend <sup>®</sup> 125mg p.o.
	Fortecortin <sup>®</sup> 12 mg p.o.
	5-HT3 Antagonist i.v.
Tag 2+3	Emend <sup>®</sup> 80 mg p.o.
	+/- Fortecortin <sup>®</sup> 8mg p.o.

NCCN 2008

## Zytostatika mit niedrigem emetogenen Potential<sup>1</sup>



- Pemetrexed
- Topotecan
- Cyclophosph. (oral)
- Gemcitabine
- Lip. Doxorubicin
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Mitomycin
- Etoposid
- 5-FU (< 1000 mg/m<sup>2</sup>)
- Bortezomib
- Cetuximab
- Trastuzumab
- Methotrexat
- Mitoxantron
- Capecitabine

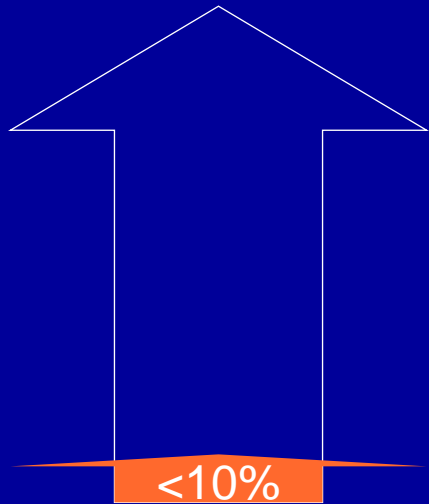
1 MASCC Update 2008

## Standardbegleittherapie

### Gering emetogene Chemotherapie

Tag 1	Fortecortin 12 mg p.o. / i.v.
	<b>oder</b>
	Metoclopramid 10-40 mg p.o. /i.v. alle 4-6 Stunden
	+/- Diphenhydramin 25-50mg p.o. alle 4-6 Stunden
	+/- Lorazepam 0,5-2mg p.o. alle 4-6 Stunden

## Zytostatika mit minimalem emetogenen Potential<sup>1</sup>



- Methotrexat (po)
- Bleomycin
- Vincristin
- Vinblastin
- Vinorelbine (iv)
- 2-Chlorodeoxyadenosin
- Trastuzumab
- Rituximab
- Bevacizumab
- Fludarabin
- Hydroxyurea

<sup>1</sup>Update MASCC 2008

## Standardbegleittherapie Minimal emetogene Chemotherapie

Routinemäßig kein Antiemetikum vor oder nach der Chemotherapie

Patientenetikette:		Diagnose: ICD		MEL: 8524		Schema: <b>FOLFOX IV (De Gramot)</b>		
						Zyklus:..... Tag:1 + 2		
Uhrzeit	Blutdruck mm Hg	Puls pro Minute	Harn pH	BILANZ (ml)			Zeit	Hz
				oral	i. v.	Ausfuhr		
7							d1 = .....	
8							1. Kytiril 3mg in 100ml NaCl 0,9% über 10min i. v.	
9							2. Fortecortin 8mg in 100ml NaCl 0,9% über 10min i.v. 30min vor der Chemotherapie	
10							3. Eloxatin (Oxallplatin) (85mg/m <sup>2</sup> ) = ..... mg in 250ml Glucose 5% über 5 h i. v.	
11							4. Calciumfolinat (200mg/m <sup>2</sup> ) = .....in 250ml NaCl 0,9% über 2 Stunden i. v.	
12							5. 5-FU Bolus (400mg/m <sup>2</sup> ) = ..... mg i. v. über 5min	
13							6. 5-FU kontin. Inf. (600mg/m <sup>2</sup> ) = ..... mg in 500ml NaCl 0,9% über 22 Stunden i. v.	
14								
15								
16								
17							d2 = .....	
18							1. Fortecortin 8mg in 100ml NaCl 0,9% über 10min i.v. 30min vor der Chemotherapie	
19							2. Calciumfolinat (200mg/m <sup>2</sup> ) = .....in 250ml NaCl 0,9% über 2 Stunden i. v.	
20							3. 5-FU Bolus (400mg/m <sup>2</sup> ) = ..... mg i. v. über 5min	
21							4. 5-FU kontin. Inf. (600mg/m <sup>2</sup> ) = ..... mg in 500ml NaCl 0,9% über 22 Stunden i. v.	
22								
23								
24								
1							d3 = .....	
2							Kytiril 2mg FT p. o. 1-0-0-0	
3								
4								
5								
6								
<b>Summe:</b>								
								Wiederholung: alle 2 Wochen

cato (GUG1872) - [Verordnungen]

Verordnungen

Verordnung (CATO Nr. 616) für Herrn Herrmann Test (geb. 09.09.1956)  
Erster Tag ist "Tag 1".

moderat emetogene Therapie (10% bis 90%)

Wiederholung: Tag 15

**21.08.2008 Zyklus 1**

21.08.2008 Pos. 1	Kytiril Amp. 3mg = 3ml in 100ml NaCl 0,9% i.v.	geplant
21.08.2008 Pos. 2	Fortecortin Amp. 8mg = 2ml in 100ml NaCl 0,9% i.v.	geplant
30 Minuten Pause		
21.08.2008 Pos. 3	Eloxatin 85mg/m <sup>2</sup> = 150,66mg = 30,1ml in 250ml Glucose 5% Ecoflac i.v.	geplant H
21.08.2008 Pos. 4	Calciumfolinat "Ebewe" Parenterale Lösung 200mg/m <sup>2</sup> = 354,48mg = 35,4ml in 250ml NaCl 0,9% i.v.	geplant
21.08.2008 Pos. 5	5-Fluorouracil "Ebewe" 400mg/m <sup>2</sup> = 708,97mg = 14,2ml Bolus i.v.	geplant H
21.08.2008 Pos. 6	5-Fluorouracil "Ebewe" 600mg/m <sup>2</sup> = 1,06g = 21,3ml in 500ml NaCl 0,9% Ecoflac i.v.	geplant H
22.08.2008 Pos. 1	Fortecortin Amp. 8mg = 2ml in 100ml NaCl 0,9% i.v.	geplant
30 Minuten Pause		
22.08.2008 Pos. 2	Calciumfolinat "Ebewe" Parenterale Lösung 200mg/m <sup>2</sup> = 354,48mg = 35,4ml in 250ml NaCl 0,9% i.v.	geplant
22.08.2008 Pos. 3	5-Fluorouracil "Ebewe" 400mg/m <sup>2</sup> = 708,97mg = 14,2ml Bolus i.v.	geplant H
22.08.2008 Pos. 4	5-Fluorouracil "Ebewe" 600mg/m <sup>2</sup> = 1,06g = 21,3ml in 500ml NaCl 0,9% Ecoflac i.v.	geplant H

**Therapieplan**

Verordnung Nr. 615 - Basiert auf Protokoll: "FOLFOX IV (De Gramont)"  
*moderat emetogene Therapie (30% bis 90%)*

Wiederholung: Tag 15

Patientenname: Test Herrmann      Krankenhaus: OW      Station / Ambulanz: OW-Onkologie      Geb. Datum: 9.9.1956 (51,9 Jahre)  
 Körpergewicht: 68,0 kg      Körpergröße: 168 cm      Körperoberfläche: 1,77 m<sup>2</sup>

Zyklus 1		vidierender Arzt	vidierender Apotheker	Datum der Vidierung	Zeit	Hz	
Tag 1	Do., 21.08.2008						
Pos. 1 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7828	Kytrel Amp. 3mg = 3ml in 100ml NaCl 0,9% i.v. über 10min						
Pos. 2 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7829	Fortecortin Amp. 8mg = 2ml in 100ml NaCl 0,9% i.v. über 10min						
30 Minuten Pause							
Pos. 3 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7830	Eloxatin 85mg/m <sup>2</sup> = 150,66mg = 30,1ml in 250ml Glucose 5% Ecoflac i.v. über 5Std						
Pos. 4 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7831	Calciumfolinat "Ebewe" Parenterale Lösung 200mg/m <sup>2</sup> = 354,48mg = 35,4ml in 250ml NaCl 0,9% i.v. über 2Std						
Pos. 5 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7832	5-Fluorouracil "Ebewe" 400mg/m <sup>2</sup> = 708,97mg = 14,2ml Bolus i.v. über 5min						
Pos. 6 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7833	5-Fluorouracil "Ebewe" 600mg/m <sup>2</sup> = 1,06g = 21,3ml in 500ml NaCl 0,9% Ecoflac i.v. über 22Std						

**Therapieplan**

Verordnung Nr. 615 - Basiert auf Protokoll: "FOLFOX IV (De Gramont)"

Patientenname: Test Herrmann      Krankenhaus: OW      Station / Ambulanz: OW-Onkologie      Geb. Datum: 9.9.1956 (51,9 Jahre)  
 Körpergewicht: 68,0 kg      Körpergröße: 168 cm      Körperoberfläche: 1,77 m<sup>2</sup>

Zyklus 1		vidierender Arzt	vidierender Apotheker	Datum der Vidierung	Zeit	Hz	
Tag 2	Fr., 22.08.2008						
Pos. 1 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7834	Fortecortin Amp. 8mg = 2ml in 100ml NaCl 0,9% i.v. über 10min						
30 Minuten Pause							
Pos. 2 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7835	Calciumfolinat "Ebewe" Parenterale Lösung 200mg/m <sup>2</sup> = 354,48mg = 35,4ml in 250ml NaCl 0,9% i.v. über 2Std						
Pos. 3 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7836	5-Fluorouracil "Ebewe" 400mg/m <sup>2</sup> = 708,97mg = 14,2ml Bolus i.v. über 5min						
Pos. 4 <small>(geplant)</small> Med. Nr. 7837	5-Fluorouracil "Ebewe" 600mg/m <sup>2</sup> = 1,06g = 21,3ml in 500ml NaCl 0,9% Ecoflac i.v. über 22Std						

**Therapieplan**  
Verordnung Nr. 615 - Basiert auf Protokoll: "FOLFOX IV (De Gramont)"

Patientenname: Test Herrmann      Krankenhaus: OW      Station / Ambulanz: OW-Onkologie      Geb. Datum: 9.9.1956 (51,9 Jahre)  
Körpergewicht: 68,0 kg      Körpergröße: 168 cm      Körperoberfläche: 1,77 m<sup>2</sup>

Zyklus 1	vidierender Arzt	vidierender Apotheker	Datum der Vidierung	
Tag 3	Sa., 23.08.2008		Zeit	Hz
<small>Epresland Med. Nr. 7838</small>	1 Stk. Kytril Ftbl. 2mg p.o. 1-0-0-0			

## RESCUE

### Emesis-Standardtherapie

„Durchbruch“



Emesis-Standardtherapie  
+  
Andere Wirkstoffklasse

„Durchbruch“



Nächst höhere Stufe Emesistherapie lt  
Leitlinie

## Rescue

### Dopamin-Rezeptorantagonisten

<b>HALDOL®</b> 5 mg Amp 1mg,2mg,5mg,10mg Tbl Lösung 2mg/ml	$\frac{1}{2}$ Amp alle 6 Std ( ad 20 ml Glucose 5%)
<b>PASPERTIN®</b> 10 mg Amp 50 mg Konz 10 mg Tbl	1-2 mg/kg alle 4 Std  ( Akineton® 5 mg langsam i.v.)
<b>VERTIROSAN®</b> 50 mg Amp Drg 50 mg Supp 100mg	1Amp alle 6 Std 1 Drg alle 6 Std
<b>NOZINAN®</b> 25 mg FT 4% gtt	$\frac{1}{2}$ FT 1-3 x tgl 10 gtt 1-3 x tgl

## Rescue

### Benzodiazepine

<b>TEMESTA®</b> 1 mg Tbl 2,5 mg Tbl	1-2,5 mg alle 8 Std
--	---------------------

## Fallbeispiel A

**AB, 47 Jahre, weibl., Weichteilsarkom**

**Aktuell: Aufnahme zum 3.Zyklus Ifosphamid/Doxorubicin**

**1.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen**

**2.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen**

**Beim Aufnahmegespräch teilt die Pat. der Schwester mit, dass Sie die Chemotherapie abbrechen werde, sollten noch einmal Übelkeit und Erbrechen auftreten**

## Fallbeispiel A

**AB, 47 Jahre, weibl., Weichteilsarkom**

**Aktuell: Aufnahme zum 3.Zyklus Ifosphamid/Doxorubicin**

**1.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen**

**5-HT3-Antagonist**

**Cortikosteroid**

**2.Zyklus: ?**

## Fallbeispiel A

AB, 47 Jahre, weibl., Weichteilsarkom  
Aktuell: Aufnahme zum 3.Zyklus Ifosphamid/Doxorubicin

1.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen  
5-HT3-Antagonist  
Cortikosteroid

2.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen  
5-HT3-Antagonist  
Cortikosteroid  
Aprepitant  
Metoclopramid bedarfsweise

3.Zyklus: ?

## Ätiologie von Übelkeit und Erbrechen bei Pat. mit Krebs

### Therapieassoziiert

Chemotherapie  
akut  
verzögert  
antizipatorisch  
refraktär?

Strahlentherapie

Antibiotikatherapie

### Indirekt Therapieassoziiert

Mukositis  
Opiate  
Gastroparese  
Gastritis  
Anorexie  
Diarrhoe  
Schmerzen  
Angst

## Fallbeispiel A

AB, 47 Jahre, weibl., Weichteilsarkom

Aktuell: Aufnahme zum 3.Zyklus Ifosphamid/Doxorubicin

1.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen

2.Zyklus: massive Übelkeit und starkes Erbrechen

3.Zyklus:

**Genauere Evaluierung von Nausea und Emesis**

**Andere Ursachen?**

**Verordnung:**

5-HT3-Antagonist

Corikosteroid

Benzodiazepine

Antihistamin

## Fallbeispiel B

Weibl.Pat, 42 Jahre, tastbarer Knoten in der li Mamma

- 2 termingerechte Geburten mit 30 und 34 Jahren
- Menarche mit 12 Jahren, reguläre Menses
- morgendliche Übelkeit bei beiden Geburten
- substituierte Hypothyreose
- Fe-Mangel
- Allergie gegenüber Sulfonamiden
- Verheiratet, Nichtraucherin
- 1-2 Gläser Wein/Woche

## Fallbeispiel B

Lumpectomie und axilläre Lymphonodektomie

Adjuvante CHT:

4 Zyklen AC - dosisdicht,  
gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel - dosisdicht,  
GCS-F Support

Adjuvante RTX und Tamoxifen geplant

## Fallbeispiel B

Patientencharakteristika für erhöhtes Risiko:

- **weibl. Geschlecht**
- **Alter < 50 Jahre**
- **Anamnese morgendlicher Übelkeit**
- **Mäßiger Alkoholgenuß**

## Moderat emetogene Chemotherapie

ASCO	NCCN
5-HT3 Antagonist ( d1 )	5-HT3 Antagonist ( d1 )
+	+
Dexamethason ( d1 )	Dexamethason ( d1 – d4 )
+	+
Aprepitant ( d1-d3 )	Aprepitant ( d1 – d3 )

Kris MG et al J Clin Oncol. 2006;24:2932-2947

## Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis: Behandlungsgrundsätze

- **Prophylaxe geht vor Therapie !**
- **Orale Gabe ist der i.v. Gabe gleichwertig**
  - **Leitliniengerecht therapieren**
- **Individuelle Faktoren berücksichtigen**



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

**Dr. Wolfgang Stangl**