

## Neuroleptikum zur Prävention von Übelkeit

Trotz leitliniengerechter antiemetischer Dreifachprophylaxe haben manche Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten, noch immer mit Übelkeit zu kämpfen. Nun wurde untersucht, ob sich die Addition von Olanzapin zur Standardprophylaxe positiv auswirkt.

Nach ersten Hinweisen darauf, dass das atypische Neuroleptikum Olanzapin auch in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen einen Nutzen bringt, wurde nun eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Ausgewertet wurden die Daten von 380 zuvor chemotherapienaiven Patienten, die eine hoch emetogene Therapie mit Cisplatin ( $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ ) oder Cyclophosphamid/Doxorubicin erhielten. Sie bekamen zur Emesisprophylaxe eine Dreifachkombination aus Dexamethason, einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK<sub>1</sub>-RA) und einem 5-HT<sub>3</sub>-RA sowie zusätzlich Olanzapin (10 mg oral an den Tagen 1–4) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Prävention von Übelkeit.

In der Olanzapin-Gruppe war der Anteil an Patienten ohne chemotherapieinduzierte Übelkeit zu allen Zeitpunkten nach der Chemotherapie signifikant höher als in der Placebogruppe: In den ersten 24 Stunden betrug er 74 versus 45 % ( $p = 0,002$ ), im Zeitraum 25 bis 120 Stunden 42 versus 25 % ( $p = 0,002$ ) und im gesamten Zeitraum über 120 Stunden 37 versus 22 % ( $p = 0,002$ ). Die Rate des vollständigen Ansprechens war in der Olanzapin-Gruppe in den drei Zeit-

räumen ebenfalls signifikant höher als in der Placebogruppe (Tab. 1).

Einige Patienten litten durch die zusätzliche Olanzapin-Gabe unter einer verstärkten Sedierung an Tag 2, die bei 5 % der Patienten schwer war. Diese ging an den Tagen 3, 4 und 5 wieder zurück, obwohl die Patienten weiterhin Olanzapin erhielten. Außerdem kam es bei jeweils 1 Patienten unter Olanzapin zu Fatigue bzw. Hyperglykämie vom Grad 3, und bei 3 Patienten zu Ereignissen vom Grad 4.

**Fazit:** Zusätzlich zur Dreifachprophylaxe gegeben, führte Olanzapin gegenüber Placebo zu einer besseren Prävention von Übelkeit bei bisher unbehandelten Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhielten. *Judith Neumaier*

Navari RM et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016;375(2):134-42.

### Kommentar von Prof. Jordan:

Die ersten vielversprechenden Wirksamkeitsdaten zu Olanzapin als Rescue-Medikament gegen Übelkeit und Erbrechen präsentierte Rudolph Navari auf der ASCO-Jahrestagung 2013. In den folgenden Jahren

wurde Olanzapin als Rescue-Antiemetikum im Vergleich zu Metoclopramid in vielen Studien untersucht. Hauptaussage dieser Studien war, dass Olanzapin dem Metoclopramid signifikant in der Wirksamkeit überlegen war. In den letzten Jahren wurde Olanzapin auch im Erstlinieneinsatz geprüft, also auch als prophylaktisches Antiemetikum. Die positiven Ergebnisse haben dazu geführt, dass Olanzapin auch in den aktualisierten MASCC/ESMO-Leitlinien als Firstline-Antiemetikum in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-RA und einem Steroid bei hochemetogener Chemotherapie empfohlen wird [<http://www.mascc.org>]. Nach Erscheinen der aktualisierten Leitlinien wurde diese hochinteressante Studie veröffentlicht. Bemerkenswert ist die Wahl des primären

*„Erstmals wurde in einer größeren Antiemese-Studie der primäre Endpunkt „no nausea“ gewählt.“*

Endpunktes, nämlich „no nausea“. Dieser wurde erstmalig in einer größeren Antiemese-Studie gewählt. In der Tat überrascht es nicht, dass Olanzapin zusätzlich zur Dreifachantiemese die Ansprechraten besonders im Hinblick auf keine Übelkeit nochmals signifikant verbesserte. Obgleich es sich beim Einsatz von Olanzapin um einen Off-Label-Use handelt, stellt sich die Frage, ob sich eine Vierfachantiemese als Erstlinienprophylaxe aufgrund dieser Studiendaten allgemein durchsetzen wird. Dafür spricht, dass das sehr unangenehme Symptom Übelkeit weiter eingedämmt werden kann. Allerdings ist auch zu bedenken, dass zur Prophylaxe nur eines Symptomkomplexes (Übelkeit und Erbrechen) 4 Medikamente zum Einsatz kommen. Dies könnte insbesondere im Hinblick auf mögliche pharmakologische Interaktionen von Bedeutung sein. Nichtsdestotrotz zeigen die sehr guten Ergebnisse dieses „antiemetischen Vierfacheinsatzes“ eine weitere sinnvolle prophylaktische Option auf.



**Prof. Dr. med. Karin Jordan**  
Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle  
karin.jordan@uk-halle.de

**Tab. 1: komplettes Ansprechen in akuter und verzögerter Phase**

	Olanzapin (n = 192)	Placebo (n = 380)	adjustierter p-Wert
<b>0–24 h nach ChT</b>			
nein	26/182 (14,3 %)	64/181 (35,4 %)	
ja	156/182 (85,7 %)	117/181 (64,6 %)	< 0,001
<b>25–120 h nach ChT</b>			
nein	54/163 (33,1 %)	80/168 (47,6 %)	
ja	109/163 (66,9 %)	88/168 (52,4 %)	0,007
<b>0–120 h nach ChT</b>			
nein	59/162 (36,4 %)	101/170 (59,4 %)	
ja	103/162 (63,6 %)	69/170 (40,6 %)	< 0,001

ChT = Chemotherapie; komplettes Ansprechen = keine Emesis und keine Verwendung von Rescuemedikation.