**Antiemese**

**Medizinische Leitlinie**

|  |  |
| --- | --- |
| Leitlinie erstellt von: | OA Dr. Georg Schreil (PEK); Mag. Edith Pernkopf (TZ);  OA Dr. Clemens Dormann (OKL); Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ) |
| Leitlinie geprüft von: | Prim. Dr. Johannes Andel (PEK); OA Dr. David Fuchs (OKL);  FA Dr Lukas Kocik (OKL); Prim. Dr. Michael Kopp (SK);  Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); OA Dr. Bernhard Reiter (OKL) |
| Fachliche Freigabe: | OA Dr. Georg Schreil  Revision: 08.03.2022 |

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

[1 Allgemeines 3](#_Toc58068443)

[2 Behandlungsplan 4](#_Toc58068444)

[2.1 Standardschema für parenterale medikamentöse Tumortherapie 4](#_Toc58068445)

[2.2 Antiemese bei mehrtägigen, hochematogenen Chemotherapien (3-7 Tage) 5](#_Toc58068446)

[2.3. Cortisonsparende Antiemese für parenterale medikamentöse Tumortherapie 6](#_Toc58068447)

[2.4. Antiemese für orale medikamentöse Tumortherapie 7](#_Toc58068448)

[2.5. Antiemese bei Strahlentherapie 8](#_Toc58068449)

[2.6. Emetogenes Potential der Zytostatika 9](#_Toc58068450)

[2.6.1 Klassifizierung der intravenösen und subkutanen Tumortherapeutika 9](#_Toc58068451)

[2.6.2 Klassifizierung der oralen Tumortherapeutika 10](#_Toc58068452)

[3 Dokumentation und Qualitätsparameter 11](#_Toc58068453)

[4 Literatur/Quellenangaben 11](#_Toc58068454)

# 1 Allgemeines

Das Ziel ist keine Übelkeit oder Erbrechen. Es ist weitaus einfacher, Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen als diese zu behandeln.

Analog zur emetogenen Potenz der Substanzen (minimal, niedrig, moderat, hoch) wird in der folgenden Leitlinie die Potenz der Antiemese in 3 Stufen gegliedert (Stufe 1-3). Je höher die Wahrscheinlichkeit ist, dass Übelkeit und Erbrechen auftritt, desto höher muss die Stufe der zu wählenden Antiemese sein. Jedem Chemotherapieprotokoll wird eine entsprechende Antiemesestufe (1-3) zugeordnet. Für die Stufen 1,2,3 stehen neben der Standardvariante (a) eine cortisonsparende Variante (b) (z.B. zur Anwendung bei Diabetikern) zur Verfügung.

Dexamethason kann auf 2 Tagesdosen verteilt gegeben werden (2 x 4 mg/Tag).

Die Kombination von Olanzapin und Metoclopramid oder Haloperidol sind aufgrund extrapyramidaler Nebenwirkungen unbedingt zu vermeiden.

Bei Auftreten von Übelkeit/Erbrechen ist beim nächsten Zyklus die nächsthöhere Antiemesestufe zu wählen.

Ein verzögertes Erbrechen (CINV) tritt am häufigsten nach Cisplatin auf, kann aber auch nach anderen Therapeutika auftreten, vor allem Cyclophosphamid, Anthracyclinen und Oxaliplatin. Zwei rezente Metaanalysen zeigen, dass für moderat emetogene CHT mit höherem Risiko für ein CINV eine Cortison-sparende Therapie (Dexamethason nur an Tag 1) nur zu einer geringen Zunahme von verzögerter Übelkeit und Erbrechen führt. (Celio, BMC Cancer 2019; Okoda, Oncologist 2019). Daher kann bei moderat emetogenen Protokollen mit höherem Risiko für CINV (Stufe 2B) die Dexamethasondosis an Tag (2 und) 3 weggelassen werden, wenn im ersten Zyklus eine gute Verträglichkeit vorlag. Auch bei der Cortison-sparenden Variante wurde in Stufe 2B daher routinemäßig auf Dexamethason an den Tagen 2 und 3 verzichtet.

Bei lymphatischen Erkrankungen, die hochdosiertes Dexamethason als Teil der Tumortherapie enthalten, wird bei Antiemese bei NK1-Rezeptorantagonist und oraler Gabe des Dexamethasons eine Reduktion der Cortisondosis um 50% empfohlen. Das für die Antiemese eingesetzte Dexamethason kann an den entsprechenden Tagen weggelassen werden.

Das emetogene Potential von Cisplatin wird in der Onkopedia-Leitlinie bei Dosierung <50 mg/m2 KOF als moderat emetogen eingestuft, während NCCN und MASCC/ESMO die Substanz unabhängig von der Dosierung als hochemetogen einstufen. In der Leitlinie des TZ OÖ wird folgendes Vorgehen empfohlen: Bei fehlender Übelkeit im ersten Zyklus kann die Dauer von Dexamethason schrittweise reduziert werden (Minimum 2 Tage):

* Cisplatin in Dosierungen <50 mg/m2 KOF pro Zyklus
* Schemata mit Cisplatin <50 mg/m2 KOF an Tag 1+8
* deutliche Nebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie

In der Leitlinie ist die mögliche Dosisreduktion als Fußnote angegeben. Bei einer Dosisreduktion sollten auch individuelle Risikofaktoren für das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen berücksichtigt werden (jüngeres Alter, Vorgeschichte von Übelkeit oder Erbrechen in der Vergangenheit, z.B. bei Schwangerschaft, Neigung zu Reisekrankheit oder vestibuläre Dysfunktion sowie ein erhöhtes Maß an Angst und Schmerz).

Vorhersagemodelle für Übelkeit/Erbrechen sind derzeit nicht ausreichend validiert, um diese in der Leitlinie zu berücksichtigen.

# 2 Behandlungsplan

## 2.1 Standardschema für parenterale medikamentöse Tumortherapie



## 2.2 Antiemese bei mehrtägigen, hochemetogenen Chemotherapien (3-7 Tage)

Mehrtägige Chemotherapie (in der Regel 3-7 Tage) beinhalten oftmals hochematogene Medikamente wie Cisplatin, Dactinomycin, Dacarbazin und Ifosfamid. Studien zu mehrtägiger Cisplatintherapie bei Keimzelltumoren zeigen, dass 5-HT3-RA plus Dexamethason nur bei 55–83% der Patienten einen vollständigen Schutz vor Erbrechen bietet. Der Schutz besteht vor allem in den ersten 3 Tagen, die schlimmste Übelkeit tritt an den Tagen 4-8 auf. Es gibt nur wenige Studien zur Antiemese mit mehrtägigen Chemotherapieprotokollen, die einen NK-1 Rezeptorantagonisten beinhalten. Es gibt keine Studien mit Olanzapin.

Studiendatenlage: Es gibt eine doppelblinde randomisierte Crossover-Studie bei 69 Patienten mit Keimzelltumoren, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie über 5 Tage erhalten haben (Albany et al, JCO 2012). Alle Patienten erhielten einen 5-HT3-RA von Tag 1-5 und Dexamethason 20 mg an den ersten 2 Tagen der Chemotherapie. Anschließend wurden die Patienten randomisiert auf Aprepitant 125 mg am Tag 3 und 80 mg am Tage 4–7 plus zweimal täglich 4 mg Dexamethason an den Tagen 6–8 oder Placebo an den Tagen 3–7 plus zweimal täglich 8 mg Dexamethason Tage 6–7 und zweimal täglich 4 mg am Tag 8. Im Vergleich zu Plazebo konnte eine deutlich höhere Rate an vollständiger Symptomfreiheit mit Aprepitant erreicht werden (42% gegenüber 13% der Patienten). Ein- oder mehrmaliges Erbrechen war unter Aprepitant ebenfalls deutlich verbessert (47% gegenüber 16%, P <0,001). Die Toxizität wurde durch Aprepitant nicht erhöht. Bestätigende unterstützende Beweise mit Aprepitant wurden auch in Phase-II-Studien in Australien und Japan gesehen, in denen Aprepitant bereits ab Tag 1 eingesetzt wurde (Olver IN, Support Care Cancer 2013; Hamada S, Support Care Cancer 2014).

**Therapieprotokolle mit hochematogenen Substanzen über 3-5 Tage**

Nachdem unklar ist, ob die in Studien mit 5-HT3 RA und Dexamethason beobachtete hohe Rate an Nausea/Emesis ab Tag 4 durch eine „delayed emesis“ der Chemotherapie an Tag 1-3 bedingt ist und keine zusätzliche Toxizität durch Aprepitant aufgetreten ist, wird auch aus Praktikabilitätsgründen in der aktuellen Leitlinie Aprepitant ab Tag 1 und eine verminderte Dexamethasondosis an den Tagen 1und 2 als Standard vorgeschlagen. Da zu Netupitant-Palonosetrin kaum Daten verfügbar sind, ist Aprepitant den Vorzug zu geben.

**Die Empfehlung lautet:**

Aprepitant 125 mg an Tag 1, dann 80 mg po/Tag ab Tag 2 bis 2 Tage nach Ende der Chemotherapie

Dexamethason 12 mg an Tag 1, gefolgt von 8 mg/Tag an den Tagen der Chemotherapie

5HT3-Antagonist an den Tagen der Chemotherapie

Protonenpumpenhemmer (oder H2-Blocker) über 7 Tage

Breakthrough-Therapie:

1. Wahl: Olanzapin 10 mg po, in der Regel bis 2 Tage nach Ende der Chemotherapie

2. Wahl: Metoclopramid 0,5 mg/kg bis max 30 mg/Tag (typische Dosierung 3 x 10 mg iv oder po; max. 5 Tage)

3. Wahl: Haloperidol initial 1-3 x 1 mg p.o. (seit 12/2017 off label use)

Therapiemöglichkeiten im Folgezyklus

Für die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Erbrechen trotz leitliniengerechter, maximaler Prophylaxe gibt es nur wenige randomisierte Studien mit relativ kleinen Patientenzahlen. Angewandt können:

* Olanzapin 10 mg po ab Tag -1 (abendliche Dosierung), bis 2 Tage nach Ende der Chemotherapie
* Metoclopramid 0,5 mg/kg bis max 30 mg/Tag (typische Dosierung 3 x 10 mg iv oder po; max Anwendungsdauer 5 Tage)
* Haloperidol initial 1-3 x 1 mg p.o. (seit 12/2017 off label use)
* Cannabinoide: Dronabinol orale Lösung (4,2 mg/m2 KOF) 3x/Tag po; Nabilon oral (1-2 mg) 2x/Tag

Aufgrund des hohen Risikos extrapyramidaler Nebenwirkungen sollte die Kombination von Olanzapin und Metoclopramid oder Haloperidol vermieden werden.

## 2.3. Cortisonsparende Antiemese für parenterale medikamentöse Tumortherapie



## 2.4. Antiemese für orale medikamentöse Tumortherapie



## 2.5. Antiemese bei Strahlentherapie

Bei gleichzeitiger Radiochemotherapie erfolgt die antiemetische Prophylaxe gemäß der entsprechenden Risikokategorie der Chemotherapie, außer das Emesisrisiko ist aufgrund der Strahlentherapie höher als aufgrund der Chemotherapie.



## 2.6. Emetogenes Potential der Zytostatika

### 2.6.1 Klassifizierung der intravenösen und subkutanen Tumortherapeutika

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **minimal** | **gering** | **moderat** | | **hoch** | |
| Alemtuzumab | Aflibercept | Azacitidin | | Anthrazykline/Cyclophosphamid | |
| Asparaginase\* | Amivantamab | Bendamustin | | Carboplatin AUC ≥4 | |
| Atezolizumab | Arsentrioxid | Busulfan | | Carmustin ≥250 mg/m² | |
| Avelumab | Axicabtagen ciloleucel | Carboplatin AUC <4 | | Cisplatin | |
| Belantamab mafodotin | Belinostat | Carmustin <250 mg/m² | | Cyclophosphamid >1500 mg/m² | |
| Bevacicumab | Bortezomib | Clofarabin | | Dacarbazine | |
| Bleomycin | Brentuximab Vedotin | Cyclophosphamid <1500 mg/m² | | Ifosfamid ≥2 g/m² pro Dosis | |
| Blinatumumab | Cabazitaxel | Cytarabin ≥1000 mg/m² | | Melphalan HD | |
| Cemiplimab | Carfilzomib | Dactinomycin | | Sacituzumab Govitecan | |
| Cetuximab | Cytarabin <1000 mg/m² | Daunorubicin | | Streptozocin | |
| Cladribin | Decitabin | Daunorubicin lip/Cytarabin (Vyxeos) | |  | |
| Daratumumab | Docetaxel | Doxorubicin | |  | |
| Durvalumab | Eribulin | Doxorubicin liposomal (Myocet) | |  | |
| Elotuzumab | Etoposid | Doxorubicin peg liposomal (Caelyx) | |  | |
| Enfortumab Vedotin | Fluoruracil | Epirubicin | |  | |
| Fludarabin | Gemcitabin | Idarubicin | |  | |
| Ipilimumab | Gemtuzumab Ozogamicin | Ifosfamid <2 g/m² pro Dosis | |  | |
| Necitumumab | Inotuzumab Ozogamicin | Irinotecan | |  | |
| Nelarabin | Methotrexat <250 mg/m² | Irinotecan liposomal (Onivyde) | |  | |
| Nivolumab | Mitomycin | Melphalan | |  | |
| Obinutuzumab | Mitoxantron | Methotrexat >250 mg/m² | |  | |
| Panitumumab | Paclitaxel | Oxaliplatin | |  | |
| Pembrolizumab | Paclitaxel-Albumin (Abraxane) | Raltitrexed | |  | |
| Pertuzumab | Pemetrexed | Temozolamid | |  | |
| Pixantron | Pentostatin | Thiotepa | |  | |
| Ramucirumab | Polatuzumab Vedotin | Trabectedin | |  | |
| Rituximab | Talimogene laherparepvec | Trastuzumab-Deruxtecan | |  | |
| Temsirolimus | Tisagenlecleucel | Treosulfan | |  | |
| Trastuzumab | Topotecan |  | |  | |
| Vinblastin | Trastuzumab Emtansin |  | |  | |
| Vincristin | Vinflunin |  | |  | |
| Vinorelbin |  |  | |  | |
|  |  |  | |  | |
| \* Pegasparaginase, Erwinia Asparaginase | | |  | |  |

### 2.6.2 Klassifizierung der oralen Tumortherapeutika

|  |  |
| --- | --- |
| **minimal/gering** | **moderat/hoch** |
| Afatinib | Abemaciclib |
| Alectinib | Avapritinib |
| Axitinib | Azacitidin |
| Brigatinib | Binimetinib |
| Capecitabine | Bosutinib |
| Dabrafenib | Busulfan ≥ 4mg/d |
| Dasatinib | Cabozantinib |
| Encorafenib | Ceritinib |
| Entrectinib | Crizotinib |
| Enzalutamid | Cyclophosphamid ≥100 mg/m²/d |
| Erlotinib | Estramustine |
| Etoposid | Fedratinib |
| Everolimus | Imatinib |
| Fludarabin | Lenvatinib |
| Gefitinib | Lomustin |
| Hydroxyurea | Midostaurin |
| Ibrutinib | Mitotan |
| Idelalisib | Niraparib |
| Ixazomib | Procarbazine |
| Lapatinib | Rucaparib |
| Larotrectinib | Selinexor |
| Lenalidomid | Temozolomid |
| Lorlatinib | Trifluridin/Tipiracil |
| Mercaptopurin | Vinorelbin |
| Nilotinib |  |
| Olaparib |  |
| Osimertinib |  |
| Palbociclib |  |
| Panobinostat |  |
| Pazopanib |  |
| Ponatinib |  |
| Pralsetinib |  |
| Regorafenib |  |
| Selpercatinib |  |
| Sotorasib |  |
| Sunitinib |  |
| Tegafur |  |
| Thalidomid |  |
| Thioguanin |  |
| Trametinib |  |
| Treosulfan |  |
| Vandetanib |  |
| Venetoclax |  |
| Vorinostad |  |

# 3 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation der Antiemesestufe im jeweiligen Chemotherapieprotokoll in Cato und Onkodoc.

# 4 Literatur/Quellenangaben

1. Onkopedia: Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie (Stand: Mai 2021)
2. NCCN: Antiemesis Version 1.2022
3. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 (with Updates in 2019)
4. P.J. Hesketh et al.: Asco Guideline Antiemetics Update: J Clin Oncol 38:2782-2797
5. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016 Jul 14;375(2):134-42.
6. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Sakata Y, Takahashi TY, Nakashima K, Nakao M, Takei D, Zenda S, Mizukami K, Iwasa S, Sakurai M, Yamamoto N, Ohe Y. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):242-249.
7. Celio L, Bonizzoni E, Zattarin E, Codega P, de Braud F, Aapro M. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomised evidence. BMC Cancer 2019 Dec 30;19(1):1268.
8. Okada Y, Oba K, Furukawa N, Kosaka Y, Okita K, Yuki S, Komatsu Y, Celio L, Aapro M. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. Oncologist 2019 Dec;24(12):1593-1600.
9. Albany C, Brames MJ, Frausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. J Clin Oncol 2012; 30(32): 3998-4003.
10. Oliver IN, Grimison P, Chatfield M et al.. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. Support Care Cancer 2013;21:1561-8.
11. Hamada S, Hinotsu S, Kawai K et al. Antiemetic efﬁcacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. Support Care Cancer 2014; 22: 2161-6.