

CCC_SOP_Antiemese Prophylaxe und Therapie

Inhalt

Richtlinien zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie

Ablauf (Prozessdarstellung, Verantwortungen, relevante Dokumente und Aufzeichnungen)

1 Einteilung des Emesisrisikos

Die Einteilung beruht auf der Häufigkeit des Erbrechens **ohne** antiemetische Prophylaxe.

Intravenöse Chemotherapie

Hohes Emesisrisiko (>90%)

Carmustin (=BCNU) mg/m ²	Cisplatin (>50 mg/m ²) Dacarbacin (=DTIC)	Cyclophosphamid Streptozotocin	>1500
--	--	-----------------------------------	-------

Moderates Emesisrisiko (30%-90%)

Arsentrioxid	Azacytidine	Alemtuzumab
Bendamustin	Busulfan	Carboplatin
Clofarabin	Cyclophosphamid < 1500 mg/m ²	
Cytarabin > 1000 mg/m ²	Daunorubicin	Doxorubicin
Epirubicin	Idarubicin	Ifosfamid
Irinotecan	Mitoxantron >12mg/m ²	Oxaliplatin
Temozolomid	Thiotepa	Trabectedin
Treosulfan		

Geringes Emesisrisiko (10%-30%)

Actinomycin D (=Dactinomycin)	Aflibercept	Atezolizumab
Asparaginase		
Belinostat	Blinatumomab	Bortezomib
Brentuximab	Cabazitaxel	Carfilzomib
Catamaxumab	Cetuximab	Cytarabin < 1000 mg/m ²
Decitabine	Docetaxel	Doxorubicin liposomal (z.B.
Caelyx)		
Elotuzumab	Eribulin	Etoposid
5-FU	Gemcitabin	Ipilimumab
Ixabepilone	Melphalan	Methotrexat
Mitomycin	Mitoxantron <12 mg/m ²	Nab-Paclitaxel
Necitumumab	Paclitaxel	Panitumumab
Pemetrexed	Pegasparaginase	Pentostatin
Pertuzumab	Temsirolimus	Teniposid
Topotecan	Trastuzumab-Emtansine	Vinflunin

Minimales Emesisrisiko (< 10%)

Bevacizumab	Bleomycin	Busulfan
Cladribine	Daratumumab	Fludarabin
Gemtuzumab	Interferon	Nivolumab
Obinutuzumab	Pembrolizumab	Pixantron
Ramucirumab	Rituximab	Trastuzumab
Vinblastin	Vincristin	Vinorelbin

CCC_SOP_Antiemese Prophylaxe und Therapie

Orale Chemotherapie

Hohes Emesisrisiko (>90%)

Busulfan >4mg/d	Hexamethylmelamin	Procarbacin
-----------------	-------------------	-------------

Moderates Emesisrisiko (30%-90%)

Bosutinib°	Ceritinib°	Crizotinib°
Cyclophosphamid	Imatinib°	Idarubicin
Lomustin	Vinorelbin	Temozolomid

Geringes Emesisrisiko (10%-30%)

Afatinib	Alectinib	Axitinib
Capecitabine (Xeloda)	Cobimetinib	Dasatinib
Dabrafenib	Estramustin	Everolimus
Etoposid	Ibrutinib	Idelalisib
Ixazomib	Lapatinib	Lenalidomid
Mercaptopurin	Nilotinib	Olaparib
Osimertinib	Palbociclib	Pazopanib
Panobinostat	Ponatinib	Regorafenib
Sonidegib	Sunitinib	Thalidomid
Trametinib	Treosulfan	Vandetanib
Venetoclax	Vorinostat	

Minimales Emesisrisiko (< 10%)

Abarelix	Abirateron	Anagrelid
Anastrozol	Busulfan	Cabozantinib
Chlorambucil	Degarelix	Enzalutamid
Erlotinib	Exemestan	Flutamid
Gefitinib	Lenvatinib	Letrozol
Hydroxyurea	Melphalan	Mercaptopurin
Methotrexat	Nidentanib	Pomalidomid
Ruxolitinib	Sorafenib	Tamoxifen
Thioguanin	Trofosamid	Vemurafenib
Vismodegib		

° Diese Substanzen sind eine Dauertherapie und werden im klinischen Alltag meist gut vertragen. Deshalb Therapie nur mit Bedarfsmedikation beginnen

2 Berechnung des Emesisrisikos bei Kombinationstherapien

1. Identifikation des Chemotherapeutikums mit der höchsten Emetogenität
2. Kombinationen können das Risiko erhöhen.
3. Kombinationstherapien von Anthrazyklinen (z.B. Adriamycin) und Cyclophosphamid (> 750 mg/m²) bei Patientinnen mit Brustkrebs werden als hoch emetogen betrachtet.
4. Carboplatin wird wie eine hoch-emetogene Substanz behandelt

CCC_SOP_Antiemese Prophylaxe und Therapie

3 Risikofaktoren für Erbrechen

1. Frauen <50 Jahre
2. Kein oder wenig chronischer Alkoholkonsum (<100g/d)
3. Reisekrankheit
4. Schweres Schwangerschaftserbrechen
5. Erbrechen bei vorheriger Chemotherapie

Bei Vorliegen von >1 Risikofaktor sollte die antiemetische Prophylaxe um eine Stufe gesteigert werden.

Emesisprophylaxe

Emesisrisiko	Akutes Erbrechen (an Therapietagen)	Verzögertes Erbrechen ¹ (d2-3 (-5) nach Therapie)
Hoch ²	1) IV NEPA (Fosnetupitant+Palonosetron = Akynzeo) 235mg/0,25 mg i.v. + Dex 12 mg^{4,5} (bei Mehrtagesregimen NEPA alle 72h) oder 2) 5-HT3-Antagonist ³ + Dex 12 mg ^{4,5} + Aprepitant 125 mg (d1)(80 mg ab d2 bei Mehrtagestherapien) ⁶	1) Keine weitere prophylaktische Antiemese 2) Dex 1x8mg (oder 2x4mg) + Aprepitant 80 mg (d2-3) (bei Fosaprepitant keine erneute Gabe) dann Dex 2x4mg(d4-5)
Carboplatinhaltige Therapie, AC-haltige Therapie bei Brustkrebs	1)IV NEPA (Fosnetupitant+Palonosetron = Akynzeo) 235mg/0,25 mg i.v. + Dex 12 mg^{4,5} (Bei Mehrtagesregimen NEPA alle 72h) oder 2) 5-HT3-Antagonist ³ + Dex 12 mg ^{4,5} + Aprepitant 125 mg d1	1) Keine weitere prophylaktische Antiemese 2) Falls Aprepitant 125 mg p.o. an d1, dann Aprepitant 80 mg p.o. an d2-3.
Moderat	5-HT3-Antagonist + Dex 8 mg	Cyclophosphamid, Anthrazyklin, Oxaliplatin: Dex 1x8mg (oder 2x4mg) ⁷ oder Dex/MCP oder MCP 10 mg 3xtgl Bei übrigen Substanzen: Keine Routineprophylaxe
Gering	Dex 8mg-12mg 1xtgl. oder Metoclopramid 10 mg 3xtgl. oder 5-HT3-Antagonist	Keine
Minimal	Keine	Keine

Abkürzungen: Dex = Dexamethason

5-HT3-Antagonist: 5-Hydroxytryptamin-3-Serotoninrezeptor-Antagonist = Setron

MCP = Metoclopramid

Anmerkungen zur Tabelle „Emesisprophylaxe“

1. Verzögertes Erbrechen tritt vor allem bei Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Bendamustin auf. Bei Cisplatin sollte die antiemetische Therapie 5 Tage nach Therapie betragen. Bei den anderen Substanzen kann die Therapiedauer auf 3 Tage verkürzt werden, bei Beschwerden Therapieverlängerung. Bei anderen Chemotherapeutika kann ggf. auf die Prophylaxe für verzögertes Erbrechen verzichtet werden.

CCC_SOP_Antiemese Prophylaxe und Therapie

2. Konditionierungstherapien vor Stammzelltransplantation werden grundsätzlich als hoch emetogen betrachtet. Kombinationstherapien von Anthrazyklinen (z.B. Adriamycin) und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit Brustkrebs sowie carboplatinhaltige Kombinationstherapien werden als hoch emetogen betrachtet.
3. In der Mehrzahl der Leitlinien werden die derzeit verfügbaren HT3-Antagonisten Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron als gleichwertig angesehen. Es sollte die empfohlene Dosis als Einmalgabe verabreicht werden. Palonosetron wird wegen der langen Halbwertszeit als Einmalgabe/Zyklus dosiert. In einigen Studien hatte es Vorteile in der Prävention des verzögerten Erbrechens gegenüber Ondansetron oder Dolasetron, die wegen des Studiendesigns (non-inferiority) nicht signifikant waren).

Wegen des unterschiedlichen Metabolisierungsmechanismus scheint aber Granisetron auch nach Versagen von Ondansetron, Tropisetron oder Dolasetron wirksam zu sein. Granisetron ist auch als Pflaster erhältlich.

Dosierungsempfehlungen 5-HT3-Antagonisten

Orale Gabe und i.v.-Gabe sind gleich wirksam.

5-HT3-Antagonist (Präparat)	p.o	i.v.
Ondansetron (Zofran)	2x8 mg	8 mg
Granisetron (Kevatril)	2 mg	1 mg
Tropisetron (Navoban)	5 mg	5 mg
Palonosetron (Aloxi) (1x/Zyklus)	0,5 mg	0,25 mg

4. Aprepitant oder Netupitant erhöhen die Bioverfügbarkeit von Dexamethason auf das Doppelte. Deswegen sollte die Steroiddosis bei Gabe des Steroids als antiemetische Therapie halbiert werden. Bei Gabe des Steroids als Teil des Chemotherapieprotokolls sollte keine Dosisanpassung erfolgen. Aprepitant erhöht nicht die Bioverfügbarkeit von anderen Steroiden, z.B. Prednisolon.
5. Bei Chemotherapien, die bereits Prednison in einer Dosierung ab 50 mg enthalten (z.B. CHOP, BEACOPP usw.) ist die Gabe von Dexamethason überflüssig.
6. Bei Mehrtagestherapien kann Aprepitant tgl. (d1 125 mg, ab d2 80 mg) bis 2 Tage nach Chemotherapie verabreicht werden. Hierzu existieren keine formalen Studien.
7. Es gibt wenige Studien, die Dexamethason mit Metoclopramid oder mit 5-HT3-Antagonisten vergleichen. Diese zeigten einen Vorteil für Dexamethason, deshalb wird die **Dexamethasonmonotherapie** als Prophylaxe der verzögerten Übelkeit empfohlen.
8. Ein Vorteil der Kombinationen aus MCP+Dexa bzw. 5-HT3-Antagonisten + Dexa gegenüber Dexamethason-Monotherapie ist nicht eindeutig gezeigt. Es gibt keinerlei Unterschiede zwischen beiden Kombinationen.
Bei Versagen der antiemetischen Prophylaxe sollte deshalb Dex+MCP gewählt werden, nur bei Nebenwirkungen Dex+ 5-HT3-Antagonist oder 5-HT3-Antagonist alleine.

Wichtige Nebenwirkungen und Interaktionen

Aprepitant (Emend®, Fosaprepitant (IVEMEND®):

- Keine gleichzeitige Gabe mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid
- Interaktionen mit Medikamenten, die über CYP3A4 metabolisiert werden (Marcumar, Ketoconazol, Rifampicin, Carbamazepin, Johanneskraut)
- Keine Dosisreduktion bei leichter Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz erforderlich
- Häufige NW: Kopfschmerzen, Schluckauf

CCC_SOP_Antiemese Prophylaxe und Therapie

5-HT3-Antagonisten

- Kopfschmerzen, Obstipation

Dexamethason:

- BZ-Entgleisung, Cortisonpsychose, Unruhe, Schlaflosigkeit

Metoclopramid/Aliprazid:

- Unruhe, Dyskinesien (v.a. bei hoher Dosierung). Antidot Akineton. Wenn diese NW auftritt, keine Reexposition! Metoclopramid ist ab 2014 aufgrund von Nebenwirkungen (Dyskinesien) nur noch als Dragee, nicht mehr als Lösung erhältlich.

Olanzapin

- Sedierung
- QT-Zeit-Verlängerung, deshalb Vorsicht bei Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten

4 **Behandlung des „Breakthrough“-Erbrechens**

Zusätzliches Medikament einer anderen Medikamentenklasse (Dosierung „nach der Uhr“)

- Olanzapin (Zyprexa) 5 mg/d für 3 Tage (In Phase III-Studie MCP überlegen)
- oder Metoclopramid 10-mg 3xtgl. oder Perfusor bis maximal 5 mg/h
- (Cave: Extrapyramidale Symptome) oder Aliprazid (Vergentan) 50 mg - 100 mg 3xtgl.
- ± Diphenhydramin 50 mg 1-3xtgl. (z.B. Emesan) oder Dimenhydrinat (Vomex) bis zu 4x 100 mg
- oder Lorazepam 1 mg-2 mg 1xtgl
- oder Haloperidol 1 mg p.o oder 1-2 mg i.m. 1-3xtgl.
- oder Dexamethason 8 mg 1xtgl
- oder 5-HT3-Antagonist
 - falls bereits Medikation mit 5-HT3-Antagonist, ist eine Umsetzung auf einen anderen 5 HT3-Antagonisten (insbesondere Granisetron) zu erwägen
- oder Aprepitant 125mg d1, ab d2 80 mg
- oder Dronabinol 5-10 mg alle 6 h
- oder Nabilon 1-2mg 2xtgl.
- **Bei initialer Verabreichung von NEPA ist aufgrund der langen HWZ von Netupitant und Palonosetron eine erneute Gabe von 5 HT3-Antagonisten oder NK1-Antagonisten (z.B. Aprepitant) nicht sinnvoll**

Im nächsten Zyklus Eskalation der Prophylaxe um 1 Stufe!

Falls bereits Triple-Therapie (5-HT3-Antagonist+Dexamethason+NK1-Antagonist), dann zusätzlich! Olanzapin 5mg/d bis einschließlich d3 nach Therapie. Hauptsächliche NW von Olanzapin ist Sedierung.

Antizipatorisches Erbrechen

- Benzodiazepine z.B. Lorazepam 1-2 mg am Abend und 1 h vor Chemotherapie

Version: 2	Ersteller: Meidenbauer, Norbert, 22.01.2021	Prüfer: Preuß, Caroline, 22.01.2021	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 25.01.2021	Kenn-Nr.: UKER-8-24569	Seite 5 von 6
---------------	--	--	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Antiemese Prophylaxe und Therapie

5 Antiemetische Prophylaxe bei Strahlentherapie

5.1 Einteilung des Emesisrisikos

Emetogenes Risiko	Bestrahlte Region
Hoch	TBI
Moderat	Oberes Abdomen
Gering	Untere Thoraxregion Becken ZNS (Radiochirurgie) Kraniospinale Achse
Minimal	HNO-Bereich ZNS Extremitäten Obere Thoraxregion Mamma

5.2 Antiemetische Prophylaxe

Emesisrisiko	Akute Emesis
Hoch	5-HT3 + Dex bis 24h n. Radiatio
Moderat	5-HT3 ± Dex 4 mg 1x tgl.
Gering	5-HT3 bei Bedarf bzw. Dex (ZNS)
Minimal	5 HT3 oder Dex oder MCP bei Bedarf

Modifiziert nach den aktuellen Leitlinien der MASCC (2004, Update 2010 und 2016) (www.mascc.org), der DKG (Leitlinie S3, 2016), der ASCO (Update 2017) und der NCCN (2019) (www.nccn.org)
 Neuaufnahme von IV-NEPA als Standardprophylaxe für hoch emetogene Therapie. Ergänzung von Punkt 4 (Januar 21)