

MASCC/ESMO ANTIEMESE LEITLINIE 2016



Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Organisation und Vorstand:

Matti Aapro, MD

Richard J. Gralla, MD

Jørn Herrstedt, MD, DMSci

Alex Molassiotis, RN, PhD

Fausto Roila, MD

© Multinational Association of Supportive Care in Cancer™ All rights reserved worldwide.

Die [englische] Originalversion wird Ihnen von der Multinational Association of Supportive Care in Cancer zur Verfügung gestellt. Sie kann uneingeschränkt verwendet werden, vorausgesetzt sie wird nicht verändert und die Logos der MASCC und der ESMO sowie die Datierung der Information bleiben erhalten.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

Matti Aapro - maapro@genolier.net

Vorstand der MASCC Studiengruppe Antiemese

oder Alex Molassiotis - alex.molassiotis@polyu.edu.hk

Vorheriger Vorstand der MASCC Studiengruppe Antiemese

Konsensus

Einige Kommentare zu den Leitlinien:

- Diese Präsentation stellt die neueste Ausgabe der Leitlinien dar.
- Die Leitlinien wurden vom Antiemese-Leitlinien Komitee der MASCC und dem Leitlinien Komitee der ESMO verabschiedet.
- Die Leitlinien basieren auf den Abstimmungsergebnissen der Kommission bei der Konsensus-Konferenz zur antiemetischen Therapie in Kopenhagen im Juni 2015.
- Letztes Update: März 2016.

Änderungen in der Version 2016 V. 1.2 gegenüber der Version 2016 V. 1.0

Das Steuerungskomitee spezifiziert folgende Punkte:

- Eine Fußnote macht deutlich, dass Aprepitant in einigen Ländern in der Dosierung von 165 mg zugelassen ist (auch wenn diese Dosierung bisher nicht in randomisierten Studien untersucht wurde). 80 mg Aprepitant sollte damit nur dann in der verzögerten Phase gegeben werden, wenn 125 mg Aprepitant an Tag 1 eingesetzt wurde.
- Folie 12 wurde korrigiert.
- Es wird darauf hingewiesen, dass eine Modifizierung der pädiatrischen Leitlinien basierend auf der letzten Cochrane Meta-Analyse wahrscheinlich ist.
- Die Notwendigkeit der Dosisanpassung von Dexamethason wurde spezifiziert: Sie bezieht sich auf alle NK₁-RAs mit CYP3A4-Interaktion.
- Die Einschränkungen bei der Dosierung von Metoclopramid, wie sie die EMA ausspricht, sind als Fußnote hervorgehoben.

Teilnehmer der Antiemese-Leitlinien-Konferenz in Kopenhagen 2015

- Matti Aapro, MD
- Enzo Ballatori, PhD
- Mary Jacqueline Brames, RN, BSN
- Eduardo Bruera, MD
- Luigi Celio, MD
- Alex Chan, PharmD
- Rebecca Clark-Snow, RN, BSN
- Andrew Davies, MD
- Mellar Davis, MD
- Kristopher Dennis, MD
- L. Lee Dupuis, RPh, PhD
- Lawrence Einhorn, MD
- Petra Feyer, MD
- Richard Gralla, MD
- Jørn Herrstedt, MD, DMSci
- Paul Hesketh, MD
- Regine Deniel Ihlen
(*Patientensprecherin*)
- Franziska Jahn, MD
- Karin Jordan, MD
- Ernesto Maranzano, MD
- Alexander Molassiotis, RN, PhD
- Rudolph Navari, MD, PhD
- Ian Olver, MD, PhD
- Andrea Orsey, MD
- Bernardo Rapoport, MD
- Cynthia Rittenberg, RN, MN
- Carla Ripamonti, MD
- Joseph Roscoe, PhD
- Fausto Roila, MD
- Christina Ruhlmann, MD, PhD
- Wim Tissing, MD
- Mitsue Saito, MD
- Lee Schwartzberg, MD
- Lillian Sung, MD, PhD
- Declan Walsh, MD
- David Warr, MD
- Marianne van de Wetering, PhD
- Theresa Zanatta
(*Patientensprecherin*)
- Li Zhang, MD

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

(Erhalt von Honoraren oder Forschungsförderung; Aktienbesitz; Anstellung; Leitungsposition; Gutachtertätigkeit; andere Vergütungen: innerhalb der letzten 3 Jahre)

- Matti Aapro: *Helsinn; Tesaro; MSD Merck; Roche*
- Enzo Ballatori: *Keine*
- Mary Jacqueline Brames: *Keine*
- Eduardo Bruera: *Keine*
- Luigi Celio: *Helsinn*
- Alex Chan: *MSD Merck; Mundipharma; Lexicomp; GSK*
- Rebecca Clark-Snow: *Keine*
- Andrew Davies: *Keine*
- Mellar Davis: *Keine*
- Kristopher Dennis: *Keine*
- L. Lee Dupuis: *Sea-Band Ltd*
- Lawrence Einhorn: *Celgene; Ziopharm; Amgen*
- Petra Feyer: *MSD Merck; Riemsler*
- Richard Gralla: *Helsinn; MSD Merck; Tesaro; Eisai*
- Jørn Herrstedt: *Tesaro; Swedish Orphan Biovitrum*
- Paul Hesketh: *Keine*
- Regine Deniel Ihlen (Patientensprecherin): *Keine*
- Franziska Jahn: *Helsinn; MSD Merck; Tesaro*
- Karin Jordan: *Helsinn; MSD Merck; Tesaro*
- Ernesto Maranzano: *Keine*
- Alexander Molassiotis: *MSD Merck; Helsinn; Tesaro; Norgine; Acacia Pharma*
- Rudolph Navari: *Keine*
- Ian Olver: *Tesaro*
- Andrea Orsey: *Pfizer*
- Bernardo Rapoport: *Helsinn; MSD Merck; Tesaro*
- Carla I. Ripamonti: *Teva; Norgine; Otsuka; Amgen*
- Cynthia Rittenberg: *Keine*
- Joseph Roscoe: *Keine*
- Fausto Roila: *Keine*
- Christina Ruhlmann: *Swedish Orphan Biovitrum*
- Mitsue Saito: *Keine*
- Lee Schwartzberg: *Helsinn, Tesaro, MSD Merck, Eisai*
- Lillian Sung: *Keine*
- Wim Tissing: *Keine*
- Declan Walsh: *Nualtra Ltd*
- David Warr: *Helsinn, MSD Merck; Tesaro*
- Marianne van de Wetering: *Keine*
- Theresa Zanatta (Patientensprecherin): *Keine*
- Li Zhang: *Keine*

Teilnehmerländer und -kontinente bei der Erstellung der Antiemese-Leitlinien

Asien	Japan, China, Hong Kong SAR, Singapur
Afrika	Südafrika
Australien/Ozeanien	Australien
Europa	Dänemark, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweiz, UK
Nord Amerika	Kanada, USA

Prozess

- Präsentation von Studienergebnisse bei der Konferenz in Kopenhagen
- Arbeitsschritte der Komitees vor der Konferenz in Kopenhagen
 - Systematische Literaturrecherche
 - Bewertung von Evidenz/ Sicherheit
- Gruppendiskussion und Konsensusfindung
- Wenn erforderlich Nacharbeit nach der Konferenz
 - Empfehlungen, Zweite Abstimmung

Voraussetzungen zur Änderung einer Leitlinie

- Grad der Übereinstimmung mindestens 67%
- Evidenzgrundlage: regelrecht durchgeführte klinische Studien ◇
Vergleichsarm: konform mit bisheriger Leitlinie oder best practice ◇
Unterschied von 10% als mindestens notwendiger Benefit, um die Leitlinie zu ändern

Komitees und ihre Fachgebiete

- I. Klassifikation des emetogenen Potentials antineoplastischer Substanzen
- II. Hoch emetogene Chemotherapie
- III. Moderat emetogene Chemotherapie
- IV. Gering oder minimal emetogene Chemotherapie
- V. Weitere Themen: Mehrtages- und Hochdosis-Chemotherapie, therapierefraktäre und Durchbruchs-Übelkeit und Erbrechen
- VI. Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen
- VII. Radiotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- VIII. Übelkeit und Erbrechen bei Kindern unter Chemotherapie
- IX. Übelkeit und Erbrechen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen
- X. Zukünftige Überlegungen: Forschungsrichtung, Studiendesign, ökonomische Aspekte

Zukünftiger Prozess für genaue, aktuelle und valide Leitlinien

- Die Komitees sind dauerhafte Einrichtungen
- Befragung des Komitees alle 6 Monate durch den Vorsitzenden, ob neue Informationen vorliegen, die Einfluss auf die Leitlinie haben könnten.
- Steuerungskomitee fragt Vorsitzende nach Vorschlägen.
- Bei überzeugender Evidenz werden alle Mitglieder der Gruppe um ihre Stellungnahme gebeten.
- Wurde ein Konsensus erzielt, werden die Leitlinien auf der Website der MASCC aktualisiert.

AKUTE Übelkeit und Erbrechen: ZUSAMMENFASSUNG

EMESIS-RISIKOKLASSE	ANTIEMESE				
Hoch Nicht-AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁
Hoch AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁
Carboplatin	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁
Moderat (ohne Carboplatin)	5-HT ₃	+	DEX		
Gering	5-HT ₃	oder	DEX	oder	DOP
Minimal	Keine Routine-Prophylaxe				

5-HT₃ = Serotonin₃-
Rezeptor-Antagonist

DEX =
Dexamethason

NK₁ = Neurokinin₁-Rezeptor-Antagonist
APREPITANT oder FOSAPREPITANT oder
ROLAPITANT oder NEPA (Kombination von
Netupitant und Palonosetron)

DOP = Dopamin-
Rezeptor-Antagonist

HINWEIS: Ist bei AC-Chemotherapie kein NK₁-Rezeptor-Antagonist verfügbar, ist Palonosetron der zu bevorzugende 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist.

VERZÖGERTE Übelkeit und Erbrechen: ZUSAMMENFASSUNG

EMESIS-RISIKOKLASSE	ANTIEMESE
Hoch Nicht-AC	DEX oder (wenn APR 125mg für akut: (MCP + DEX) oder (APR + DEX))
Hoch AC	Nichts oder (wenn APR 125mg für akut: DEX oder APR)
Carboplatin	Nichts oder (wenn APR 125mg für akut : APR)
Oxaliplatin, oder Anthrazyklin oder Cyclophosphamid	DEX kann erwogen werden
Moderat (andere)	Keine Routine-Prophylaxe
Gering und Minimal	Keine Routine-Prophylaxe
DEX = DEXAMETHASON MCP = METOCLOPRAMID APR = APREPITANT	

KOMITEE I (1/5): Die vier Emesis-Risikoklassen

HOCH	Risiko bei fast allen Patienten (> 90%)
MODERAT	Risiko bei 30% bis 90% der Patienten
GERING	Risiko bei 10% bis 30% der Patienten
MINIMAL	Risiko bei weniger als 10% der Patienten

KOMITEE I (2/5): Emesis-Risikoklassen: Erwachsene – intravenöse Substanzen, Monotherapie

HOCH	Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Kombination* Carmustin Cisplatin Cyclophosphamid \geq 1500 mg/m ² Dacarbazin Mechlorethamin Streptozocin		
MODERAT	Alemtuzumab Azacitidin Bendamustin Carboplatin Clofarabin Cyclophosphamid < 1500 mg/m ² Cytarabin > 1000 mg/m ²	Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamid Irinotecan	Oxaliplatin Romidepsin Temozolomid** Thiotepa Trabectedin

* Die Kombination von Anthrazyklin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit Mammakarzinom gilt als hoch emetogen

** Für i.v. Temozolomid wurden keine Daten gefunden. Die Klassifikation beruht auf oralem Temozolomid, alle Quellen weisen auf ein ähnliches Sicherheitsprofil hin.

KOMITEE I (3/5): Emesis-Risikoklassen: Erwachsene – intravenöse Substanzen, Monotherapie

GERING	Aflibercept	Eribulin	Panitumumab
	Belinostat	Etoposide	Pemetrexed
	Blinatumomab	5-Fluorouracil	Pegylated liposomal doxorubicin
	Bortezomib	Gemcitabine	Pertuzumab
	Brentuximab	Ipilimumab	Temsirolimus
	Cabazitaxel	Ixabepilone	Topotecan
	Carfilzomib	Methotrexate	Trastuzumab-emtansine
	Catumaxumab	Mitomycin	Vinflunine
	Cetuximab	Mitoxantrone	
	Cytarabine ≤ 1000 mg/m ²	Nab-paclitaxel	
Docetaxel	Paclitaxel		

KOMITEE I (4/5): Emesis-Risikoklassen: Erwachsene – intravenöse Substanzen, Monotherapie

MINIMAL	Bevacizumab	Pembrolizumab
	Bleomycin	Pixantron
	Busulfan	Pralatrexat
	2-Chlorodeoxyadenosin	Rituximab
	Cladribin	Trastuzumab
	Fludarabin	Vinblastin
	Nivolumab	Vincristin
	Ofatumumab	Vinorelbin

KOMITEE I (5/5): Emesis-Risikoklassen: Erwachsene – orale Substanzen, Monotherapie

HOCH	Hexamethylmelamin Procarbazin		
MODERAT	Bosutinib Ceritinib Crizotinib	Cyclophosphamid Imatinib Temozolomid	Vinorelbin
GERING	Afatinib Axatinib Capecitabin Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposid Fludarabin	Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomid Olaparib Nilotinib Pazopanib	Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Thalidomid Vandetanib Vorinostat
MINIMAL	Chlorambucil Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Melphalan	Methotrexat L-Phenylalanine mustard Pomalidomid Ruxolitinib	Sorafenib 6-Thioguanin Vemurafenib Vismodegib

KOMITEE II (1/5):

Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen nach Nicht-AC-Chemotherapie mit hohem Emesis-Risiko

Empfohlen wird eine Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, Dexamethason und NK₁-Rezeptor-Antagonist (Aprepitant, Fosaprepitant, Netupitant* oder Rolapitant), gegeben vor der Chemotherapie.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: I

ESMO Grad der Empfehlung: A

* Netupitant wird zusammen mit Palonosetron als Teil der oralen Fixkombination NEPA verabreicht.

KOMITEE II (2/5):

Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen nach Nicht-AC-Chemotherapie mit hohem Emesis-Risiko

Für Patienten mit Nicht-AC-haltiger hoch emetogener Chemotherapie, die zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen eine Kombination aus NK₁-Rezeptor-Antagonist*, 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason erhalten haben, wird zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 empfohlen.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: I

ESMO Grad der Empfehlung: B

* Wurden an Tag 1 125 mg Aprepitant eingesetzt, sollten 1 x 8 mg Dexamethason (Tage 2-4) + 1 x 80 mg Aprepitant (Tage 2-3) **ODER** 2 x 8 mg Dexamethason (Tage 2-4) + Metoclopramid 4 x 20 mg (Tage 2-4) verabreicht werden. Bitte beachten Sie, dass diese Dosierung von Metoclopramid aus einer Phase III Studie stammt. Manche Behörden wie die EMA empfehlen mittlerweile eine maximale Tagesdosis von 0,5 mg/kg.

KOMITEE II (3/5):

Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen nach Anthrazyklin-Cyclophosphamid-basierter Chemotherapie mit hohem Emesis-Risiko

Für Patientinnen mit Mammakarzinom wird eine Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, Dexamethason und NK₁-Rezeptor-Antagonist (Aprepitant, Fosaprepitant, Netupitant* oder Rolapitant) vor der Chemotherapie, empfohlen.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: I

ESMO Grad der Empfehlung: A

* Netupitant wird zusammen mit Palonosetron als Teil der oralen Fixkombination NEPA verabreicht.

Anmerkung: Ist kein NK₁-Rezeptor-Antagonist für die AC-Chemotherapie verfügbar, ist Palonosetron der zu bevorzugende 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist.

KOMITEE II (4/5):

Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen nach Anthrazyklin-Cyclophosphamid-basierter Chemotherapie mit hohem Emesis-Risiko

Für Patientinnen mit Mammakarzinom, die zur Prävention der akuten Übelkeit und Erbrechen eine Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, Dexamethason und NK₁-Rezeptor-Antagonist erhalten haben, ist an den Tagen 2 und 3 die Gabe von Aprepitant oder Dexamethason empfohlen. Wenn an Tag 1 Fosaprepitant, Netupitant oder Rolapitant gegeben wurde, ist keine weitere Prophylaxe notwendig.

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: C

Wenn an Tag 1 125 mg Aprepitant eingesetzt wurden, wird an den Tagen 2-3 entweder 1 x 80 mg Aprepitant **ODER** 2 x 4 mg Dexamethason empfohlen.

KOMITEE II (5/5):

Das MASCC/ESMO Antiemese Leitlinien Komitee hat die derzeit publizierten Daten zu Olanzapin diskutiert, die darauf hinweisen, dass Olanzapin ein wirksames Antiemetikum ist.

Olanzapin in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason kann in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei vorherrschender Übelkeit.

(**ACHTUNG:** Bei der 10 mg Dosierung kommt es möglicherweise zu einer sedierenden Wirkung.)

MASCC Grad der Konfidenz: Niedrig

MASCC Grad des Konsens: Niedrig

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE III (1/3):

Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie mit moderatem Emesis-Risiko

Für die Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten, wird ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist plus Dexamethason empfohlen.*

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

* Bitte beachten Sie die gesonderten Folien für die Empfehlung bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie.

KOMITEE III (2a/3):

Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie mit moderatem Emesis-Risiko

Bei Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit einem bekannten Potential für verzögerte Übelkeit und Erbrechen (z.B. Oxaliplatin, Anthrazykline, Cyclophosphamid) erhalten, kann der Einsatz von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 in Erwägung gezogen werden.*

MASCC Grad der Konfidenz: Niedrig

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: III

ESMO Grad der Empfehlung: C

* Bitte beachten Sie die gesonderten Folien für die Empfehlung bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie.

KOMITEE III (2b/3):

Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie mit moderatem Emesis-Risiko

Für alle Patienten, die eine andere moderat emetogene Chemotherapie erhalten, wird keine Routineprophylaxe für verzögerte Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

MASCC Grad der Konfidenz: Keine Sicherheit möglich

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: IV

ESMO Grad der Empfehlung: D

* Bitte beachten Sie die gesonderten Folien für die Empfehlung bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie.

KOMITEE III (3a/3):

Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie

Für die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie wird eine Dreifachkombination aus NK₁-Rezeptor-Antagonist, 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason empfohlen.

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE III (3b/3):

Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie

Wurden an Tag 1 Aprepitant 125 mg eingesetzt, werden zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen Aprepitant 80 mg an den Tagen 2 und 3 empfohlen. Bei Einsatz eines anderen NK₁-Rezeptor-Antagonisten an Tag 1, ist keine weitere Prävention der verzögerten Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

MASCC Grad des Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

Dosierungsempfehlungen für Serotonin₃/5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten für akute Übelkeit und Erbrechen

SUBSTANZ	APPLIKATION	DOSIERUNG
Ondansetron	IV	8 mg oder 0,15 mg/kg
	Oral	16 mg*
Granisetron	IV	1 mg oder 0,01 mg/kg
	Oral	2 mg (oder 1 mg**)
Dolasetron	Oral	100 mg***
Tropisetron	IV	5 mg
	Oral	5 mg
Palonosetron	IV	0,25 mg
	Oral	0,5 mg

* Die Therapie mit 2 x tägl. 8 mg wurde in randomisierten Studien untersucht.

** Die 1 mg Dosis wurde von einigen Teilnehmern der Leitlinienkonferenz bevorzugt.

*** Dolasetron (iv und oral) ist in Deutschland nicht mehr verfügbar.

Dosierungsempfehlung für Kortikosteroide* (Dexamethason)

DEXAMETHASON		Dosierung und Schema
Hohes Risiko	- Akute Emesis	20 mg einmal (12 mg einmal bei (Fos)aprepitant oder Netupitant)**
	- Verzögerte Emesis	8 mg 2 x tägl. für 3 - 4 Tage (8 mg 1 x tägl. (Fos)aprepitant oder Netupitant)
Moderates Risiko	- Akute Emesis	8 mg einmal
	- Verzögerte Emesis	8 mg tägl. für 2 - 3 Tage (viele Konferenzteilnehmer geben 2 x tägl. 4 mg)
Geringes Risiko	- Akute Emesis	4 - 8 mg einmal

* Obwohl auch andere Kortikosteroide wirksame Antiemetika sind, hat sich die Verwendung von Dexamethason auch aufgrund seiner guten Verfügbarkeit in zahlreichen Wirkstärken in den Leitlinien als das Mittel der Wahl etabliert.

** 12 mg Dexamethason ist die einzige Dosierung die zusammen mit (Fos)aprepitant/Netupitant in großen randomisierten Studien untersucht wurde.

Dosierungsempfehlung für NK₁-Rezeptor-Antagonisten

NK ₁ -Rezeptor-Antagonist	Dosierung und Schema
APREPITANT* und FOSAPREPITANT - Akute Emesis	Aprepitant: 125 mg einmal am Tag der Chemotherapie* - oder - Fosaprepitant: 150 mg i.v., einmal am Tag der Chemotherapie
APREPITANT* und FOSAPREPITANT - Verzögerte Emesis	Aprepitant 80 mg oral einmal täglich für 2 Tage nach der Chemotherapie oder nichts, wenn Fosaprepitant verwendet wurde
ROLAPITANT	180 mg oral einmal am Tag der Chemotherapie
NETUPITANT	300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral einmal am Tag der Chemotherapie

* Aprepitant 165 mg als Einmaldosis vor der Chemotherapie (ohne weitere Gabe an den Tagen 2-3) ist von der EMA und anderen Behörden gelistet.

KOMITEE IV (1/3):

Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Chemotherapie mit geringem Emesis-Risiko erhalten

Als Prophylaxe bei Patienten, die eine gering emetogene Chemotherapie erhalten, kann eine Einzelsubstanz wie Dexamethason, ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist oder ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist wie Metoclopramid in Erwägung gezogen werden.

MASCC Grad der Konfidenz: Keine Konfidenz möglich

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE IV (2/3):

Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Chemotherapie mit minimalem Emesis-Risiko erhalten*

Bei Patienten ohne Übelkeit und Erbrechen in der Vorgeschichte sollte vor der Chemotherapie keine routinemäßige Antiemese durchgeführt werden.

MASCC Grad der Konfidenz: Keine Konfidenz möglich

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: IV

ESMO Grad der Empfehlung: D

* Obwohl dies bei dieser Emesis-Stufe eher ungewöhnlich wäre, sollte ein Patient bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen bei Folgebehandlungen das Regime der nächst höheren Emesis-Stufe bekommen.

KOMITEE IV (3/3):

Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Chemotherapie mit geringem oder minimalem Emesis-Risiko erhalten*

Zur Prävention der verzögerten Übelkeit und Erbrechen nach gering oder minimal emetogener Chemotherapie sollte keine Antiemese erfolgen.

MASCC Grad der Konfidenz: Keine Konfidenz möglich

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: IV

ESMO Grad der Empfehlung: D

* Obwohl dies bei dieser Emesis-Stufe eher ungewöhnlich wäre, sollte ein Patient bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen bei Folgebehandlungen das Regime der nächst höheren Emesis-Stufe bekommen.

KOMITEE V (1/3):

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine mehrtägige Chemotherapie mit Cisplatin erhalten

Patienten, die eine Mehrtageschemotherapie mit Cisplatin erhalten, sollten zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Dexamethason plus Aprepitant erhalten und Dexamethason zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen.

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

ACHTUNG: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten sollten an den Tagen 1-5 gegeben werden, außer Palonosetron, das nur an den Tagen 1, 3 und 5 gegeben werden muss.

KOMITEE V (2/3):

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten

Für Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie vor einer Stammzelltransplantation erhalten, wird eine Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, Dexamethason und Aprepitant (125 mg oral an Tag 1 und 80 mg oral an den Tagen 2 bis 4) vor der Chemotherapie empfohlen.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: I

ESMO Grad der Empfehlung: A

KOMITEE V (3/3):

Leitlinie bei unzureichender Effektivität der Antiemese (Breakthrough Nausea and Vomiting)

Basierend auf der derzeitigen Studienlage empfiehlt sich bei auftretender Übelkeit und Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe der Einsatz von täglich 10 mg Olanzapin oral für 3 Tage.

(Möglicherweise ist bei der Anwendung von Olanzapin eine milde bis moderate Sedierung, v.a. bei älteren Patienten, problematisch.)

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

ACHTUNG: Für refraktäre Übelkeit und Erbrechen kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

KOMITEE VI (1/2):

Prävention von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen

Das beste Vorgehen zur Vermeidung von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen ist die bestmögliche Kontrolle sowohl von akuter als auch von verzögerter Übelkeit und Erbrechen.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: III

ESMO Grad der Empfehlung: A

KOMITEE VI (2/2):

Prävention von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen

Zur Behandlung von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen können Verhaltenstherapien (insbesondere progressive Muskelentspannung), systematische Desensibilisierung und Hypnose zum Einsatz kommen.

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

Benzodiazepine können das Auftreten von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen reduzieren.

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: A

KOMITEE VII (1/5): Emesis-Risikoklassen bei Strahlentherapie

RISIKOKLASSE*	BESTRAHLTES GEBIET
HOCH	Ganzkörperbestrahlung
MODERAT	Oberes Abdomen, craniospinal
GERING	Cranium, Kopf-Hals-Bereich, Thoraxbereich, Becken
MINIMAL	Extremitäten, Brust

* Bei gleichzeitiger Radiochemotherapie erfolgt die antiemetische Prophylaxe gemäß der Empfehlungen bei Chemotherapie der entsprechenden Risikokategorie, es sei denn, das Emesis-Risiko der Strahlentherapie ist höher als das der Chemotherapie.

KOMITEE VII (2/5):

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Strahlentherapie mit hohem Emesis-Risiko erhalten:
Ganzkörperbestrahlung

Patienten, die mit einer hoch emetogenen Strahlentherapie behandelt werden, sollten einen a 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Dexamethason erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

(Für die Zugabe von Dexamethason: Moderat)

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: II

(Für die Zugabe von Dexamethason: III)

ESMO Grad der Empfehlung: B

(Für die Zugabe von Dexamethason: C)

KOMITEE VII (3/5):

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Strahlentherapie mit moderatem Emesis-Risiko erhalten: Oberes Abdomen, Craniospinal

Patienten, die mit einer moderat emetogenen Strahlentherapie behandelt werden, sollten einen a 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und optional kurzzeitig Dexamethason erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

(Für die Zugabe von Dexamethason: Moderat)

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: A

(Für die Zugabe von Dexamethason: B)

KOMITEE VII (4/5):

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Strahlentherapie mit geringem Emesis-Risiko erhalten:
Cranium, Kopf-Hals-Bereich, Thoraxbereich, Becken

Patienten, die mit einer gering emetogenen Strahlentherapie behandelt werden, sollten entweder eine Prophylaxe oder eine Rescue-Antiemese mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch
(Für Rescue: Moderat)

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: III
(Für Rescue: IV)

ESMO Grad der Empfehlung: B
(Für Rescue: C)

KOMITEE VII (5/5):

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die eine Strahlentherapie mit minimalem Emesis-Risiko erhalten:
Extremitäten, Brust

Patienten, die mit einer minimal emetogenen Strahlentherapie behandelt werden, sollten eine Rescue-Antiemese mit einem Dopamin-Rezeptor-Antagonisten oder einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Gering

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: IV

ESMO Grad der Empfehlung: D

KOMITEE VIII (1a/4): Antiemese bei Kindern

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern, die eine Chemotherapie mit hohem Emesis-Risiko erhalten

Kinder, die mit einer hoch emetogenen Chemotherapie behandelt werden, sollten eine antiemetische Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Dexamethason plus Aprepitant erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE VIII (1b/4): Antiemese bei Kindern

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern, die eine Chemotherapie mit hohem Emesis-Risiko erhalten

Kinder, die nicht mit Dexamethason behandelt werden können, sollten einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Aprepitant erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

Kinder, die nicht mit Aprepitant behandelt werden können, sollten einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Dexamethason erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE VIII (2/4): Antiemese bei Kindern

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern, die eine Chemotherapie mit moderatem Emesis-Risiko erhalten

Kinder, die mit einer moderat emetogenen Chemotherapie behandelt werden, sollten eine antiemetische Prophylaxe mit einer Kombination aus einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Dexamethason erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

Kinder, die nicht mit Dexamethason behandelt werden können, sollten einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten plus Aprepitant erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE VIII (3/4): Antiemese bei Kindern

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern, die eine Chemotherapie mit geringem Emesis-Risiko erhalten

Kinder, die mit einer gering emetogenen Chemotherapie behandelt werden, sollten eine antiemetische Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Moderat

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: B

KOMITEE VIII (4/4): Antiemese bei Kindern

Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern, die eine Chemotherapie mit minimalem Emesis-Risiko erhalten

Kinder, die mit einer minimal emetogenen Chemotherapie behandelt werden, sollten keine antiemetische Prophylaxe erhalten.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: V

ESMO Grad der Empfehlung: D

KOMITEE IX (1a/3): Fortgeschrittene Tumorerkrankung

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung: Substanzen der Wahl

Das Antiemetikum der Wahl bei fortgeschrittener Tumorerkrankung ist Metoclopramid (auf eine wirksame Dosis titriert).

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Moderat

ESMO Grad der Evidenz: III

ESMO Grad der Empfehlung: C

KOMITEE IX (1b/3): Fortgeschrittene Tumorerkrankung

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung: Substanzen der Wahl

Alternative Substanzen sind Haloperidol, Levomepromazin oder Olanzapin.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Gering

ESMO Grad der Evidenz: V

ESMO Grad der Empfehlung: D

Derzeit liegen zum Einsatz von Cyclizin* oder 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wenige Daten vor. Sie können eingesetzt werden, wenn Dopamin-Antagonisten kontraindiziert oder unwirksam sind.

MASCC Grad der Konfidenz: Gering

MASCC Grad des Konsens: Gering

ESMO Grad der Evidenz: V

ESMO Grad der Empfehlung: D

* Steht in einigen Ländern nicht zur Verfügung.

Hinweis: Es gibt nur sehr wenige Studien zur Kombination von antiemetisch wirksamen Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen (außer bei Darmverschluss).

KOMITEE IX (2a/3): Fortgeschrittene Tumorerkrankung

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung: Darmverschluss

Bei Darmverschluss wird Octreotid empfohlen, rund um die Uhr dosiert und mit einem konventionellem Antiemetikum kombiniert (das Komitee empfiehlt Haloperidol).

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Hoch

ESMO Grad der Evidenz: II

ESMO Grad der Empfehlung: A

Ist die Kombination Octreotid plus Antiemetikum suboptimal, wird der Einsatz von anticholinergen antisekretorischen Substanzen (z.B. Scopolamin, Glycopyrroniumbromid) und/oder Kortikosteroiden entweder als zusätzliche oder alternative Intervention empfohlen.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch (Moderat für Kortikosteroide)

MASCC Grad des Konsens: Moderat (Gering für Kortikosteroide)

ESMO Grad der Evidenz: IV

ESMO Grad der Empfehlung: D

KOMITEE IX (2b/3): Fortgeschrittene Tumorerkrankung

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung: Darmverschluss

Zum Einsatz von Cyclizin* oder 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten gibt es in dieser Situation nur sehr wenige Daten**. Metoclopramid sollte bei partiellem Darmverschluss mit Vorsicht und bei komplettem Darmverschluss überhaupt nicht eingesetzt werden.

MASCC Grad der Konfidenz: Gering

MASCC Grad des Konsens: Gering

ESMO Grad der Evidenz: V

ESMO Grad der Empfehlung: D

* Steht in einigen Ländern nicht zur Verfügung.

** Vorsicht wegen möglicher Medikamenten-Interaktionen

KOMITEE IX (3/3): Fortgeschrittene Tumorerkrankung

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung: Opioid-induziertes Erbrechen

Obwohl verschiedene Antiemetika hilfreich sein können, kann zu einzelnen Antiemetika keine spezifischen Empfehlung ausgesprochen werden. Effektive Ansätze sind die Opioidrotation und Wechseln der Applikationsweise. Es gibt keine Daten, die einen Vorteil für eine prophylaktische Antiemese in dieser Situation zeigen.

MASCC Grad der Konfidenz: Hoch

MASCC Grad des Konsens: Gering

ESMO Grad der Evidenz: V

ESMO Grad der Empfehlung: D



MASCC/ESMO ANTIEMESE LEITLINIE 2016

© 2016 Multinational Association of Supportive Care in Cancer™ All rights reserved worldwide.