

Aanbeveling LKI Cel Supportieve Zorg Gebruik van anti-emetica bij chemotherapie v 1.0*

Nausea en braken behoren tot de meest gevreesde neveneffecten van chemotherapie. Ze kunnen leiden tot dehydratatie, elektrolytenstoornissen en hospitalisatie. Ook bij minder ernstige vormen kunnen ze een verregaand effect hebben op de levenskwaliteit van de patiënt en op de haalbaarheid van verdere chemotherapie. In het laatste decennium kwamen er krachtige anti-emetica ter beschikking, die een aanzienlijke verbetering van de tolerantie van chemotherapie met zich meebrachten.

Aanbeveling voor gebruik van anti-emetica

Als voornaamste bron werden de resultaten van de Perugia Consensus Conferentie gebruikt:

- Prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Annals of Oncology* 17: 20-28, 2006. Eveneens te consulteren voor laatste update van maart 2008 op : www.mascc.org.

- De ESMO richtlijn:

- ESMO minimum clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:156-158:

http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/20/suppl_4/iv156?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&sortspec=relevance&fdate=5/1/2009&tdate=5/31/2009&resourcetype=HWCIT

Gebruik van anti-emetica volgens deze aanbeveling vermijdt oordeelkundig voorschrijven.

Definities en risicofactoren voor chemotherapie geassocieerde nausea en braken:

- acuut: binnen 24 uur na chemotherapie
- laattijdig: later dan 24 uur na chemotherapie.
- anticipatoir: dagen tot uren vóór chemotherapie.

- type chemotherapie is de voornaamste determinant van het risico op emesis, naast patiënt gebonden risicofactoren (vrouwen en jongeren zijn gevoeliger, matige chronische alcoholconsumptie beschermt, wagenziekte beschikt voor).
- acute emesis is een belangrijke risicofactor voor laattijdige emesis, en braken bij vorige cycli een risicofactor voor anticipatoir braken.

Anti-emetica

- drie klassen hebben een hoge therapeutische index :
 - 5-HT₃-receptor antagonist (ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron)
 - corticosteroiden
 - NK₁-receptorantagonisten (aprepitant, fosaprepitant)
- dopamine antagonist (metoclopramide, domperidone, alizapride), de butyrophenonen (haloperidol), de benzodiazepines en de antihistaminica zijn minder efficiënt, maar kunnen nuttige adjuvantia zijn
- keuze van anti-emetische therapie wordt bepaald door de aard van het chemotherapeuticum en door het tijdsinterval waarin de verschillende klassen actief werkzaam zijn (acuut versus laattijdig braken)
 - Tabel 1 : overzicht van de emetogeniciteit van diverse chemotherapeutica, weliswaar wanneer toegediend als éénmalig en enkelvoudig agens
 - wanneer diverse chemotherapeutica samen worden toegediend baseert men zich voor de selectie van anti-emetica op het meest emetogene agens
 - wanneer chemotherapie over verschillende consecutieve dagen toegediend wordt dient men tijdens deze volledige tijdsperiode emesis-profylaxie toe te dienen volgens het “acute” schema.

** m.m.v. H. Dumez, I. Wauters, H. Wildiers

Hoog emetogene chemotherapie

1. Preventie van acute emesis.

- 5-HT3-antagonisten:
 - allen even effectief
 - steeds te gebruiken in combinatie met corticosteroiden
 - éénmalige toediening vóór de chemotherapie
 - equivalentie tussen intraveneuze, perorale of rectale toediening.
- corticosteroiden (methylprednisolone en dexamethasone)
 - dexamethasone is het best bestudeerd en geniet de voorkeur, doch bij equivalente dosis (gebaseerd op klassieke anti-inflammatoire efficiëntie) mogen dexamethasone en methylprednisolone onderling verwisseld worden
 - aanbevolen dosis van dexamethasone is 20 mg intraveneus (nota: dosisreductie nodig indien gebruikt met aprepitant).
- NK1-antagonisten
 - aprepitant vermindert significant acute emesis wanneer toegediend één uur vóór chemotherapie, in combinatie met 5-HT3-antagonisten en dexamethasone. De optimale dosis is 125 mg per os. Interacties met andere medicaties (Tabel 3)
 - fosaprepitant 115mg IV (nog niet terugbetaald in België).

2. Preventie van laattijdig nausea en braken

- Essentieel is acute emesis te voorkomen
- 5-HT3-antagonisten
 - slechts matig efficiënt tegen vertraagde emesis
- Corticosteroiden
 - dexamethasone alleen waarschijnlijk even effectief als in combinatie met 5-HT3-antagonisten
 - dexamethasone in combinatie met metoclopramide even effectief als in combinatie met 5-HT3-antagonisten
 - geen studies over de optimale dosis dexamethasone in de context van vertraagde emesis.
- Aprepitant
 - vermindert duidelijk de incidentie van laattijdig braken wanneer gebruikt op d2 en d3 in combinatie met dexamethasone, in vgl. met dexamethasone alleen op d2-d4
 - additief beschermend effect tegen laattijdig braken zowel voor patiënten met als zonder acute emesis.

Matig emetogene chemotherapie

1. Preventie van acute emesis

- 5-HT3-antagonisten onderling allen even effectief – equivalentie tussen perorale of IV toediening
- De optimale dosis van dexamethasone is 8 mg (of een equivalente dosis methylprednisolone)
- Behoudens voor de combinatie van anthracyclines plus cyclophosphamide bij borstcarcinoom zijn er nog geen studies voorhanden voor het effect van aprepitant.

2. Preventie van vertraagde emesis

- Voorkeur voor dexamethasone alleen
 - dexamethasone alleen of in combinatie met 5-HT3 antagonist effectiever dan placebo
 - dexamethasone plus 5-HT3 antagonist niet beter dan dexamethasone in monotherapie
 - optimale duur en dosis van dexamethasone zijn niet exact gedefinieerd
- Aprepitant wordt alleen aanbevolen bij patiënten onder de combinatie van anthracycline en cyclophosphamide

Lage emetogene of minimale emetogene chemotherapie

- Geen duidelijke evidentie of profylaxe nuttig of noodzakelijk
- Suggestie: eventueel dexamethasone te starten bij de lage risico patiënten en niets te starten bij minimale risicopatiënten

Preventie van emesis bij chemotherapie voor meerdere dagen

- Alleen gegevens hierover voor cisplatine. Men raadt aan een combinatie te geven van een 5-HT₃-antagonist met dexamethasone elke dag dat er actieve chemotherapie gegeven wordt ter preventie van acute emesis, en nadien nog dexamethasone in monotherapie ter preventie van vertraagde emesis. De aanbevolen dosis van dexamethasone is 20 mg elke dag van cisplatine toediening.

Strategie bij falen van anti-emetica in vorige cyclus

- Weinig gegevens
- Andere oorzaken van nausea / braken uitsluiten: radiotherapie, infectie, metabole stoornissen, constipatie, gastro-intestinale obstructie, cachexie, metastasen in hersenen en lever, andere emetogene medicatie als opiaten, antibiotica, psychologische factoren
- Alternatieven:
 - overschakelen naar een andere 5-HT-antagonist
 - associëren van een dopamine antagonist
 - associëren van benzodiazepines en/of neuroleptica
- Geen ervaring met falen op aprepitant

Tabel 1: EMETOGENICITEIT VAN ENKELVOUDIG TOEGEDIENDE CHEMOTHERAPEUTICA

RISICO OP EMESIS BIJ INTRAVENEUZE TOEDIENING			
HOOG (> 90 %)	MATIG (30- 90 %)	LAAG (10-30 %)	MINIMAAL (< 10 %)
Cisplatine	Oxaliplatin	Paclitaxel	Bleomycine
Mechlorethamine	Cytarabine >1 g/m ²	Docetaxel	Busulfan
Streptozotocine	Carboplatine	Mitoxantrone	2-Chlorodeoxyadenosine
Cyclofosfamide >1500 mg/m ²	Ifosfamide	Etoposide	Fludarabine
Carmustine	Cyclofosfamide <1500 mg/m ²	Pemetrexed	Vinblastine
Dacarbazine	Doxorubicine	Methotrexaat	Vincristine
	Daunorubicine	Mitomycine	Vinorelbine
	Epirubicine	Gemcitabine	Bevacizumab
	Idarubicine	Cytarabine <100 mg/m ²	
	Irinotecan	5-Fluorouracil	
		Bortezomib	
		Cetuximab	
		Trastuzuamab	
		Topotecan	

RISICO OP EMESIS BIJ PERORALE TOEDIENING			
HOOG (< 90 %)	MATIG (30- 90 %)	LAAG (10-30 %)	MINIMAAL (< 10 %)
Hexamethylmelamine	Cyclofosfamide	Capecitabine	Chloorambucil
Procarbazine	Etoposide	Fludarabine	Hydroxyurea
	Temozolomide		L-Phenylalanine mustard
	Vinorelbine		6-Thioguanine
	Imatinib		Metotrexaat
			Gefitinib
			Erlotinib

TABEL 2 : ANTI-EMETISCHE SCHEMA'S

	Bron : www.mascc.org – update september 2005			
	HOOG RISICO	MATIG RISICO	LAAG RISICO	MINIMAAL RISICO
ACUUT	5-HT3 antagonist po of IV + dexamethasone 12 mg po of IV + aprepitant 125 mg po alle drie vóór start van chemotherapie	5-HT3 antagonist + dexamethasone 8 mg IV	dexamethasone 4-8 mg éénmalig	niet in routine
VERTRAAGD	dexamethasone 8 mg 1x/d po 3-4 dagen + aprepitant 80 mg/d, d2-3 po	dexamethasone 8 mg 1x/d 2-3 dagen	niet in de routine	niet in routine
NOTA: <ol style="list-style-type: none"> dosis 5-HT3 antagonist: <ul style="list-style-type: none"> Ondansetron : 8 mg IV of 8 mg 2x/d per os Granisetron 1 mg IV of 2 mg per os Tropisetron 5 mg IV of 5 mg per os Palonosetron 0.25 mg IV (nog niet vergoed in België) Equivalentie: dexamethasone = 5,33 x methylprednisolone 				

TABEL 3: MEDICAMENTEUZE INTERACTIES APREPITANT**Invloed van aprepitant op geassocieerde medicatie**

Medicatie	Invloed	Aanbeveling
Dexamethasone	Synergistisch anti-emetische werking	Dosisreductie
Cisapride, pimozide, astemizole, terfenadine	Oplopen plasma spiegels	Contra-indicatie voor gelijktijdige administratie
Midazolam, alprazolam, triazolam	Oplopen plasma spiegels	Waakzaamheid bij gelijktijdige administratie
Warfarine	Dalen plasma spiegels	Scherpere INR-controle
Anticonceptiva	Dalen plasma spiegels	Waakzaamheid bij gelijktijdige administratie
Paroxetine	Dalen plasma spiegels	Waakzaamheid bij gelijktijdige administratie

Invloed van geassocieerde medicatie op aprepitant

Medicatie	Invloed
Ketoconazole, paroxetine	Oplopen plasma spiegel
Rifampicine	Dalen plasma spiegel

Synthesetabel: anti-emetica

- **5-HT3-receptor antagonisten, corticosteroiden en NK1-receptorantagonisten vormen de hoeksteen van chemotherapie geassocieerde nausea en braken**
- **Hoog emetogene chemotherapie:**
 - **significante reductie van acute emesis door toedienen van associatie van aprepitant met corticosteroiden en 5-HT3-receptor antagonisten**
 - **in geval nog optreden laattijdige emesis voorkeur voor steroiden al dan niet met dopamine antagonisten**
- **Matig emetogene chemotherapie:**
 - **5-HT3-receptor antagonisten en corticosteroiden voorkomen acute emesis**
 - **voor preventie van laattijdige emesis voorkeur voor dexamethasone al dan niet met dopamine antagonisten**
- **Laag en minimaal emetogene chemotherapie: nut van profylaxe niet duidelijk**
- **Bij toedienen van chemotherapie over verschillende consecutieve dagen dient men tijdens deze volledige tijdsperiode emesis profylaxe toe te dienen volgens het “acute” schema.**