

ODPORÚČANIA SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI SLS PRE ANTIEMETICKÚ LIEČBU V ONKOLÓGII

Odporúčania schválené výborom SOS SLS 1. októbra 2008.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (6): 420–422

Nauzea a vomitus patria medzi najčastejšie vedľajšie účinky cytostatickej liečby. Nedostatočné zvládnutie tejto komplikácie môže viesť k obmedzeniu intenzity chemoterapie a tým k negatívnemu ovplyvneniu účinnosti protinádorovej liečby.

Odborné medzinárodné spoločnosti vydávajú pravidelne smernice na optimálne použitie antiemetík, ktoré sú založené na metaanalýze klinických štúdií. Výsledky klinických štúdií s novou skupinou liekov účinnou v prevencii a liečbe nauzey a vomitu – antagonistami NK1 receptora sú hlavným dôvodom inovácie medzinárodných odporúčaní antiemetickej liečby. Inovované usmernenie zahŕňa aj novú klasifikáciu cytostatík podľa stupňa ich emetogenného účinku a výsledky nových štúdií s 5-HT3 antagonistami (1, 2). Antagonisti NK1 receptora sa v súčasnosti dostali do klinického použitia i na Slovensku, a preto sa Slovenská onkologická spoločnosť rozhodla vydať aktuálne smernice pre antiemetickú liečbu.

Slovenská onkologická spoločnosť SLS, vychádzajúc z medzinárodných smerníc, v snahe zabezpečiť optimálnu antiemetickú liečbu pacientom liečeným na Slovensku, odporúča postupovať pri antiemetickej liečbe na základe nižšie uvedených princípov:

Lieky odporúčané pre prevenciu nauzey a vomitu

5-HT3 antagonisti

Na základe klinických štúdií sa v prevencii akútnej nauzey a vomitu odporúča podávať ktorýkoľvek z uvedených liekov: ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron a palonosetron. Účinok uvedených preparátov je porovnateľný a vedľajšie účinky veľmi podobné (mierna bolesť hlavy, prechodné zvýšenie tranzamináz a obštrúpcia). Prepráty možno zamieňať. Odporúčaná dávka

jednotlivých setronov je uvedená v tabuľke 1. Perorálna aplikácia je rovnako účinná ako parenterálna.

Palonosetron, ktorý bol uvedený do klinickej praxe v roku 2003, má dlhší polčas rozpadu a vyššiu afinitu na 5-HT3 receptor a v niektorých štúdiách dosiahol lepšie výsledky v porovnaní s inými setronmi. Všetky štúdie porovnávajúce palonosetron s inými 5-HT3 antagonistami boli zostavené s cieľom dokázať, že palonosetron nie je horší ako iné setrony (princíp noninferiority) a tento cieľ aj dosiahli (3, 4, 5). Výsledky takýchto štúdií nemožno interpretovať ako dôkaz vyššej efektivity ktoréhokoľvek zo skúšaných liekov. Doposiaľ neboli publikované výsledky žiadnej štúdie, ktorá by porovnávala palonosetron s inými setronmi v kombinácii s kortikosteroidmi. **Z týchto dôvodov nemožno zatiaľ odporučiť palonosetron ako účinnejší liek v porovnaní s inými 5-HT3 antagonistami.**

Kortikosteroidy (dexametazon a metylprednizolon)

Dexametazon i metylprednizolon pri ekvivalentnom dávkovaní sú rovnako efektívne i bezpečné a môžu sa navzájom zamieňať. Literárne údaje o použití dexametazonu sú podstatne väčšie ako o použití metylprednizolonu, a preto **sa odporúča uprednostniť podanie dexametazonu pred podaním metylprednizolonu.** Z rovnakých dôvodov je dexametazon uprednostňovaný aj oproti iným kortikosteroidom, i keď aj tieto sú efektívnymi antiemetikami. Relatívna účinnosť kortikosteroidov je určená na základe ich protizápalovej efektivity: hydrokortizon: 1, prednison: 4, metylprednizolon: 5, dexametazon: 25. Prepočítaná dávka 20 mg dexametazonu je tak 100 mg metylprednizolonu alebo 125 mg prednisonu.

Doposiaľ neboli publikované výsledky žiadnej štúdie, ktoré by priamo porovnávali perorálne podanie kortikoidov s parenterálnym podaním, ale na základe metaanalýzy viacerých štúdií možno považovať perorálnu aplikáciu kortikoidov za rovnako účinnú ako parenterálne podanie. Odporúčané dávkovanie je uvedené v tabuľke 2.

Antagonisti NK1-receptora (aprepitant a fosaprepitant)

V súčasnosti je v Slovenskej republike dostupný iba aprepitant. V porovnávacích štúdiách fázy III klinického skúšania sa potvrdilo, že **pridanie aprepitantu k dvojkombinácii setronu a dexametazonu zabezpečilo 13% zlepšenie akútnej nauzey a vomitu a 21% zlepšenie neskorej nauzey a vomitu** (4). Aprepitant ako inhibítor cytochrómu CYP3A4 ovplyvňuje metabolizmus dexametazonu, ktorý je substrátom tohto cytochrómu (5). Preto pri spoločnej aplikácii oboch preparátov v prevencii nauzey a vomitu sa odporúča znížiť dávku dexametazonu. Pri spoločnom podaní aprepitantu s kortikoidmi, ktoré sú súčasťou protinádorovej liečby, sa redukcia kortikosteroidov neodporúča. Doterajšie výsledky klinických štúdií poukazujú, že konkomitantné podávanie aprepitantu a cytostatík, ktorých metabolizmus je ovplyvnený CYP3A4, nevedie k zníženiu ich efektivity. Odporúčané dávkovanie je uvedené v tabuľke 3.

Lieky s nižším terapeutickým indexom

Použitie antiemetík s nižším terapeutickým indexom (metoklopramid, butyrofenóny, fenotiazíny, kannabinoidy) sa neodporúča v prevencii nauzey a vomitu pri vysoko a stredne emetogenných cytostatikách. Tieto lieky by mali byť rezervované pre pacientov

Tabuľka 1. Odporúčané dávkovanie 5-HT3 antagonistov.

liek	spôsob aplikácie	dávka v deň chemoterapie
Ondansetron	i. v.	8 mg alebo 0,15 mg/kg
	p. o.	8 mg dvakrát denne
Granisetron	i. v.	1 mg alebo 0,01 mg/kg
	p. o.	2 mg (1 mg)
Dolasetron	i. v.	100 mg alebo 1,8 mg/kg
	p. o.	100 mg
Tropisetron	i. v.	5 mg
	p. o.	5 mg
Palonosetron	i. v.	0,25 mg

Tabuľka 2. Odporúčané dávkovanie dexametazonu.

	Dexametazon	Dávka
Cytostatiká s vysokým rizikom emézy	Prevencia akútnej emézy	20 mg (12 mg v kombinácii s aprepitantom/fosaprepitantom)
	Prevencia oneskorenej emézy	8 mg dvakrát denne 3 – 4 dni (8 mg denne v kombinácii s aprepitantom/fosaprepitantom)
Cytostatiká so stredným rizikom emézy	Prevencia akútnej emézy	8 mg (12 mg v kombinácii s aprepitantom/fosaprepitantom)
	Prevencia oneskorenej emézy	8 mg denne 2 – 3 dni (pri kombinácii s aprepitantom bez podania)
Cytostatiká s nízkym rizikom emézy	Prevencia akútnej emézy	4 – 8 mg

Tabuľka 3. Odporúčané dávkovanie antagonistov NK1 receptoru.

Aprepitant a fosaprepitant	Dávkovanie
Prevenia akútnej emézy	Aprepitant: 125 mg p. o. v deň chemoterapie Fosaprepitant: 115 mg i. v. v deň chemoterapie
Prevenia oneskorenej emézy	Aprepitant: 80 mg p. o. denne, 2. a 3. deň po aplikácii

Tabuľka 4. Riziko emézy po intravenózne aplikácii protinádorových liekov.

Riziko	Liek
Vysoké (> 90 %)	Cisplatina Mechlorethamin Streptozotocín Cyklofosfamid > 1,5 g/m ² Carmustín Dakarbazín Dactinomycín
Stredné (30 – 90 %)	Oxaliplatina Cytarabín > 1 g/m ² Karboplatina Ifosfamid Cyklofosfamid < 1,5 g/m ² Doxorubicín Daunorubicín Epirubicín Idarubicín Irinotecan
Nízke (10 – 30 %)	Paklitaxel Docetaxel Mitoxantron Topotecan Etoposid Pemetrexed Metotrexát Mitomycín Gemcitabín Cytarabín < 1 g/m ² Fluorouracil Bortezomid Cetuximab Trastuzumab
Minimálne (< 10 %)	Bevacizumab Bleomycín Busulfan 2-chlorodeoxyadenozín Fludarabín Rituximab Vinblastín Vinkristín Vinorelbín

refraktérnych a netolerujúcich antiemetiká s vyšším terapeutickým indexom (5HT3-antagonisti, kortikosteroidy a antagonisti NK1-receptoru). Lorazepam a anti-histaminiká môžu zlepšiť terapeutický efekt pri použití v kombinácii s vyššie uvedenými antiemetikami, ne-odporúča sa však ich samostatné podávanie.

Kategorizácia cytostatík podľa rizika emetogénneho účinku

Podľa rizika emetogénneho účinku možno zaradiť protinádorové lieky do štyroch kategórií:

- **s vysokým rizikom** – pravdepodobnosť výskytu nauzey a vomitu u viac ako 90 % pacientov

Tabuľka 5. Riziko emézy po perorálnej aplikácii protinádorových liekov.

Riziko	Liek
Vysoké (> 90 %)	Hexametylmelamín Prokarbazín
Stredné (30 – 90 %)	Cyklofosfamid Etoposid Temozolomid Vinorelbín Imatinib
Nízke (10 – 30 %)	Kapecitabín Tagefur-uracil
Minimálne (< 10 %)	Chlorambucil Erlotinib Hydroxyurea L-phenylalanín mustard 6-thioguanín Metotrexát Gefitinib

- **so stredným rizikom** – pravdepodobnosť výskytu nauzey a vomitu u > 30 % – 90 % pacientov
 - **s nízkym rizikom** – pravdepodobnosť výskytu nauzey a vomitu u 10 – 30 % pacientov
 - **s minimálnym rizikom** – pravdepodobnosť výskytu nauzey a vomitu u < 10 % pacientov
- Zaradenie liekov do jednotlivých skupín je uvedené v tabuľkách 4 a 5.

Neodporúča sa podávať setrony dlhšie ako v deň aplikácie chemoterapie. Podávanie setronov v priebehu ďalších dní znižuje výskyt oneskorenej toxicity iba u 5 % pacientov. Odporúčenie pre liečbu jednotlivých rizikových skupín je uvedené v tabuľke 6.

Viacdňová aplikácia cytostatík

Pacientom liečeným cytostatikami s vysokým alebo stredným rizikom nauzey a vomitu sa odporúča podávať preventívne dexametazon a 5-HT3 antagonistu. V prípade nedostatočného účinku sa odporúča pridať k dvojkombinácii aprepitant. Optimálna dávkovacia schéma aprepitantu v tejto indikácii nie je známa.

Prielomová nauzea a vomitus

Podanie adekvátnej premedikácie je jednoduchšie ako liečba vomitu súvisiaceho s cytostatikami.

Princíp liečby prielomovej nauzey a vomitu je podanie lieku z inej skupiny liečiv ako boli použité.

Orálne podanie je nevhodné. Potrebné môže byť podanie viacerých liekov. Vhodné sú metoklopramid,

Literatúra

1. MASC Antiemetic Guidelines. Update March 2008. <http://www.mascc.org/>.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines for supportive care: Antiemesis (v.3, 2008) <http://www.NCCN.org/>
3. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14:1570–1577.
4. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Azamora R et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: Results of a phase III, single dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473–2482.
5. Aapro M, Bertoli L, Lordick F et al. Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer* 2003; 11: 391(abstr A17).
6. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 2005; 41:1278–1285.
7. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 17–24.

Tabuľka 6. Odporúčenie pre liečbu jednotlivých rizikových skupín.

	Vysoko emetogénna chemoterapia			
	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4
Aprepitant	✓	✓	✓	
Dexametazón	✓	✓	✓	✓
Setrón	✓			
	Stredne emetogénna chemoterapia (AC)			
	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4
Aprepitant	✓	✓	✓	
Dexametazón	✓			
Setrón	✓			
	Stredne emetogénna chemoterapia (okrem AC)			
	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4
Dexametazón	✓	✓	✓	
Setrón	✓			
	Nízko emetogénna chemoterapia			
	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4
Aprepitant				
Dexametazón	✓			
Setrón				

Minimálne emetogénna chemoterapia – nepodávať žiadnu preventívnu liečbu, iba v prípade zlyhania v predchádzajúcom cykle.

haloperidol, kortikosteroidy, lorazepam. Potrebné je zabezpečenie hydratácie, kontroly elektrolytov. Pred ďalším cyklom chemoterapie je potom v preventívnej liečbe v úvahe pridanie aprepitantu (ak nebol použitý), upravenie dávky setronu (vyššia dávka alebo častejšie podanie), použitie iného setronu, pridanie ďalších, predtým nepoužitých antiemetik (metoklopramid, haloperidol), pridanie anxiolitika, pri dyspepsii H2-blokátor alebo inhibitor protónovej pumpy. V závislosti od cieľov liečby (pri paliatívnej chemoterapii) a na pacientom pociťovaných ťažkostiach je nakoniec v úvahe úprava, resp. zmena cytostatickej liečby.

Slovenská onkologická spoločnosť

Národný onkologický ústav
Klenova 1, 833 10 Bratislava
e-mail: mardiak@nou.sk