

# Antiemetická terapia, čo prinieslo posledné desaťročie?

MUDr. Jana Obertová

Onkologická klinika, NOU, Bratislava

Nauzea a eméza patria medzi veľmi nepríjemnú a k onkologickej liečbe sa viažucu toxicitu. Napriek významnému pokroku v antiemetickej liečbe so zavedením setronov začiatkom 90-tych rokov, patrí im stále 1. – 3. miesto v rebríčku najobávanejších vedľajších účinkov chemoterapie. Našťastie, s vývojom nových onkologických liekov ide ruka v ruke aj rozvoj podpornej liečby vrátane antiemetickej terapie, a tak koncom 1. dekády 21. storočia máme k dispozícii aj ďalšiu významnú skupinu antiemetík neurokinin-1(NK-1) receptorových antagonistov.

**Kľúčové slová:** antiemetická liečba, chemoterapia, nauzea, eméza.

## Antiemetic therapy – what has brought the last decade?

Nausea and vomiting are considered for one of the most disturbing toxicities resulting from cytostatic treatment. Despite important advances in antiemetic therapy with introducing of setrons in the beginning of 90-s, nausea and vomiting still belong to the most threatened adverse events of chemotherapy. Fortunately, with discovering of new drugs in oncology, is going hand in hand also improvement in supportive therapy. So recently at the end of 1-st decade of 21-century we have for use another important antiemetic drugs neurokinin-1 receptor antagonists.

**Key words:** antiemetic drugs, chemotherapy, nausea, emesis.

Nauzea a eméza môžu byť dôsledkom mnohých porúch a chorôb, ako napríklad metabolické poruchy, nádory mozgu, poruchy gastrointestinálneho traktu ako ileus, gastroparéza a pod. Tento článok je zameraný na antiemetickú liečbu spôsobenú chemoterapiou.

Chemoterapiou indukovaná nauzea a eméza (CINV) môže u pacienta významne ovplyvniť kvalitu života, pričom jej deteriorácia môže viesť k zlej spolupráci s ďalšou onkologickou liečbou. Môže spôsobiť závažnú metabolickú nerovnováhu, nutričnú depléciu, anorexiu, zhoršenie výkonnostného a mentálneho stavu, zhoršené hojenie rán, znížiť pacientovu schopnosť sebestačnosti a funkčnosti. To všetko môže vyústiť až do odmietnutia alebo neschopnosti zvládnuť chemoterapiu, ktorá môže byť kuratívna, alebo by mohla zásadne predĺžiť prežívanie pacienta.

Napriek súčasným možnostiam nauzea s emézou zostávajú najčastejším nežiaducim účinkom chemoterapie a zo strany pacientov stále jedným z najobávanejších (tabuľka 1). Výskyt vomitu je až u 70 – 80 % pacientov liečených chemoterapiou, pričom 10 – 44 % má anticipatórnu emézu. Nauzea, aj keď ide o miernejšiu toxicitu, sa vyskytuje častejšie a horšie reaguje na liečbu (1).

Rozlišujeme 3 základné typy emézy.

- **Akútna eméza**, vzniká počas prvých 24 hod. od podania chemoterapie. Ak by nebola aplikovaná účinná antiemetická profylaxia, začína do 1 – 2 hodín od podania chemoterapie a jej intenzita vrcholí po 4. – 6. hodine. V patogenéze významnú úlohu zohráva aktivácia serotoninových receptorov a NK-1 receptorov substanciou P. Jej liečba je najefektívnejšia, dosahuje 70 – 80 % účinnosť.

- **Oneskorená eméza**, vzniká alebo pretrváva > 24 hod. od podania chemoterapie. Je najlepšie charakterizovaná po aplikácii vysoko dávkovanej cisplatiny, a v prípade nepodania antiemetickej profylaxie vrcholí po 48 – 72 hodinách od podania chemoterapie, a potom pozvoľna ustupuje behom 2 – 3 dní (2). Zvyčajne má menšiu intenzitu ako býva pri akútnej eméze, avšak jej priebeh je protrahovaný a aj terapia je menej efektívna (40 – 60 % účinnosť). Mechanizmus vzniku je nejasný, predpokladajú sa reziduálne metabolity cytostatík, priame poškodenie mukózy gastrointestinálneho traktu a v súčasnosti sa pripisuje významná úloha aj substancii P. Oneskorená eméza je najčastejšia po cisplatine, ale zvykne byť aj po karboplatine, cyklofosfamide, antracyklínoch a oxaliplatine.

- **Anticipačná eméza** je podmienená odpoveď u pacientov, u ktorých vznikla signifikantná nauzea a eméza počas predchádzajúcich cyklov chemoterapie. Vyskytuje sa častejšie u mladších pacientov s agresívnejšou chemoterapiou. Je charakterizovaná lineárnym nárastom jej frekvencie s počtom podaných cyklov chemoterapie. Terapia antiemetikami je málo efektívna, dominuje pri nej viac nauzea ako eméza a v patogenéze zohrávajú dôležitú rolu rôzne podnety spojené s kognitívnymi aktivitami v asociácii s nasledujúcimi cyklami chemoterapie. So zlepšením antiemetickej kontroly počas prvého cyklu onkologickej liečby sa incidencia anticipatórnej emézy znížila a stala sa tak menej pálčivým klinickým problémom.

- V niektorých definíciách sa používajú aj termíny *prielomová* či *refraktórna nauzea/eméza*.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (6): 323–327

Prielomová („breakthrough“) je definovaná ako eméza, ktorá vznikla napriek adekvátnej profylaktickej liečbe a vyžaduje podanie „záchranej“ antiemetickej terapie. Refraktórna označuje emézu, ktorá sa vyskytuje počas nasledujúcich cyklov chemoterapie, keď antiemetická profylaxia, ako aj záchranná liečba zlyhala počas predchádzajúcich cyklov.

## Patofyziológia emézy

Vracanie je výsledkom stimulácie niekoľkostupňovej reflexnej dráhy s kontrolou v mozgu. Eméza vzniká, ak aferentné impulzy z chemorecepčnej zóny, faryngu, gastrointestinálneho traktu a mozgovej kôry smerujú do emetogénneho centra, z ktorého sú následne eferentné impulzy vyslané do centra slinenia, respiračného centra, brušných svalov a hlavových nervov (3, 4).

Presný mechanizmus patofyziológie chemoterapiou indukovanej emézy a nauzey nie je kompletne objasnený. V procese vyvolania dávivého reflexu zohráva kritickú úlohu centrum vracania a *area postrema*.

Emetogénne centrum ja anatomicky nerozlíšiteľná area lokalizovaná v predĺženej mieche, pozostávajúca z kolekcie receptorov a efektorových nukleov, ktorá koordinuje emetický reflex. Táto skupina neurónov sa aj nazýva *central pattern generator* a koordinuje eferentné nervové dráhy zodpovedné za vyvolanie dávivého reflexu (5, 6).

*Area postrema* je cirkumventrikulárna štruktúra lokalizovaná na spodine 4. komory, tiež nazývaná aj chemorecepčná zóna. Je umiestnená na vonkajšej strane hematoencefalickej bariéry, a tak je dostupná emetogénnym stimulom z krvi, ako aj z likvoru (7). Je dôležitým zdrojom aferentných stimulov do emetogénneho centra.

Dva ďalšie zdroje aferentných vstupov pre emetogénne centrum zahŕňa limbický systém (amygdala) a kortikálne štruktúry, ktoré môžu byť zodpovedné za anticipatórnu emézu. Ďalšie stimuly pochádzajú z gastrointestinálneho traktu, odkiaľ cez aferentné nervové vlákna vagu a splanchniku smerujú do *nucleus tractus solitarius* v mozgovom kmeni, ktorý sa nachádza v tesnom susedstve s *areou postrema* (8, 9).

Až 30 neurotransmiterov je asociovaných s CINV, ako acetylcholin, kortikosteroid, histamín, kanabino- id, opiáty, dopamín, serotonín (5-hydroxytryptamín) a substancia P (10). Posledné 3 menované majú najväčší klinický význam. Jednotlivé antiemetiká blokujú dominantne niektorý z týchto neurotransmiterov, zväčša na receptorovej úrovni a keďže na vzniku emézy sa jednotlivé dráhy podieľajú v rôznych fázach a úrovniach, aby antiemetická liečba bola účinná, musí pozostávať z kombinácie viacerých preparátov.

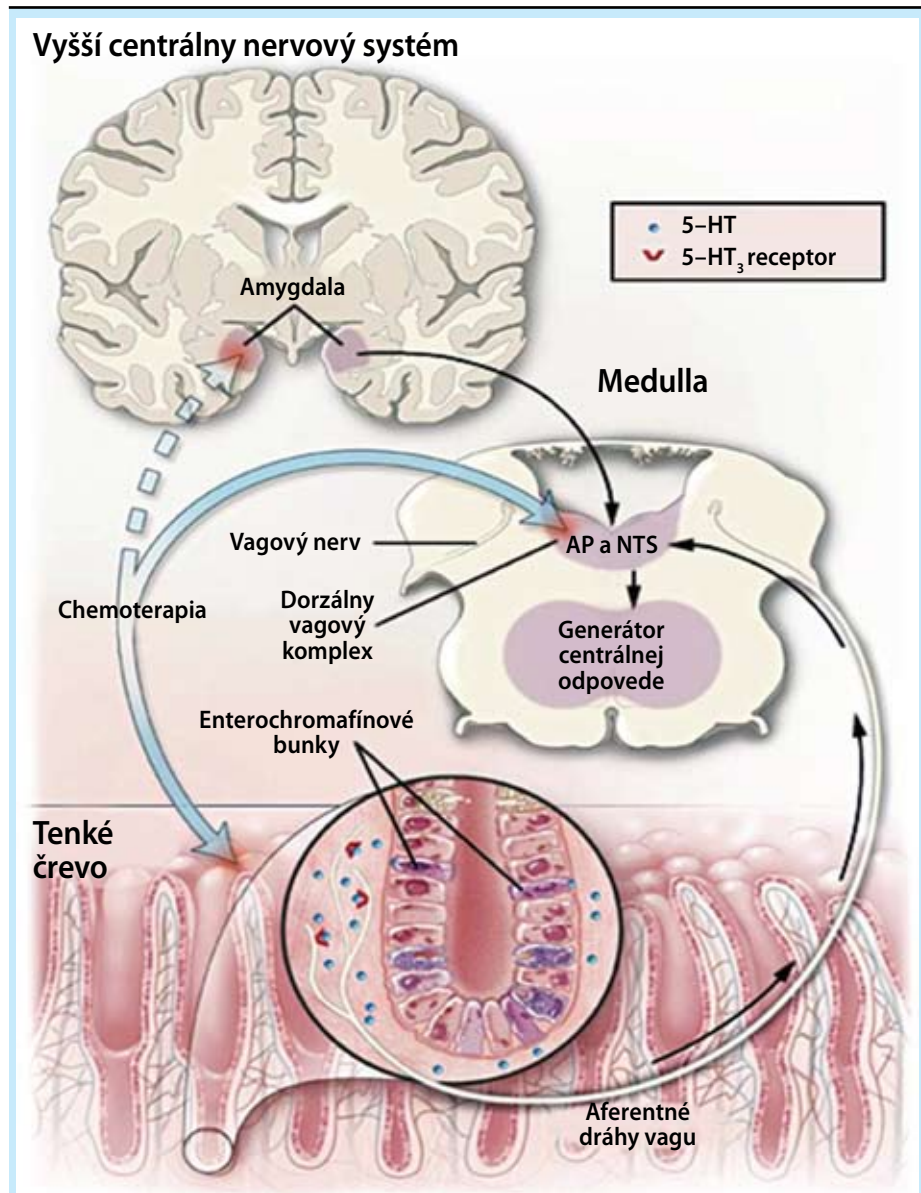
### Mechanizmus

Niektoré cytostatiká, alebo ich metabolity, môžu pôsobiť priamo alebo nepriamo cez receptory na *areu postrema* s následnou aktiváciou emetogénneho centra. Štúdie na zvieratách naznačujú, že aj chemoterapiou indukované poškodenie enterocytov (vznikom voľných radikálov) vedie k uvoľňovaniu 5-hydroxytryptamínu (5-HT), ako aj ďalších neuroaktívnych látok z enterochromafínnych buniek. Tieto neurotransmitery sa viažu na 5-hydroxytryptamínový typ 3 receptor a ďalšie receptory na zakončeníach vágových a splanchnických aferentných nervových vlákien v stene hornej časti tenkého čreva. Takto stimulované aferentné vágové a splanchnické nervové vlákna vedú do dorzálneho mozgového kmeňa, primárne do *nucleus tractus solitarius* (NTS) a v menšom rozsahu do *area postrema* (AP), čo sú 2 časti mozgu nazývané aj dorzálny vágový komplex. Práve v ňom je množstvo receptorov pre rôzne neurotransmitery, ako neurokinin-1, 5-HT<sub>3</sub>, a dopaminové-2 receptory, na ktoré pôsobia substancia P, 5-HT a dopamín, ktoré zohrávajú významnú úlohu v emetogénze. Z dorzálneho vágového komplexu smerujú eferentné nervové vlákna do emetogénneho centra, čo následne vyústi do aktivácie emetického reflexného oblúka. Je tiež pravdepodobné, že uvoľnený 5-HT sa viaže aj priamo na receptory v *area postrema* (1). Po podaní chemoterapie je uvoľňovaná zo senzorickej neuronov substancia P. Veľké množstvo NK-1 receptorov sa našlo práve v *area postrema* a *nucleus tractus solitarius* (11). Ďalšie potenciálne zdroje emetických stimulov sú štruktúry v temporálnom laloku ako je amygdala, avšak mechanizmus nie je presne zmapovaný (obrázok 1).

### Prediktívne faktory

Incidenca a závažnosť nauzey a emézy u pacientov liečených chemoterapiou závisí od mnohých faktorov, predovšetkým od použitého cytostatika,

**Obrázok 1.** Cesty vplyvu chemoterapeutík na emetickú odpoveď (1).



Antineoplastické agenty môžu zapríčiniť vracanie účinkami na mnohých miestach. Mechanizmus, ktorý je najlepšie zistený výskumom, zahrnuje účinok na hornú časť tenkého čreva (na spodku obrázku). Po podaní chemoterapie vznikajú voľné radikály, ktoré vedú lokalizovanému exocytotickému uvoľneniu 5-hydroxytryptamínu (5-HT) z enterochromafínových buniek; 5-HT potom interaguje s 5-hydroxytryptamínami 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptorami na vágových aferentných zakončeníach v stene žalúdka. Vágové aferentné vlákna sa premietajú do dorzálneho mozgového kmeňa, primárne do *nucleus tractus solitarius* (NTS) a v menšej miere do *area postrema* (AP) – dve časti mozgu, ktoré na tomto mieste spolu označujeme ako dorzálny vágový komplex. V tomto vágovom komplexe sú receptory pre mnohé neurotransmitery, ktoré môžu hrať potenciálne dôležitú úlohu v emetickú odpovedi. Práve v ňom je množstvo receptorov pre rôzne neurotransmitery, ako neurokinin-1, 5-HT<sub>3</sub>, a dopaminové-2 receptory, na ktoré sa viažu na P, 5-HT a dopamín. Z dorzálneho vágového komplexu vedú eferentné nervové vlákna do emetogénneho centra, čo je anatomicky odlišná oblasť lokalizovaná vo vetrálnej časti mozgového kmeňa. Receptory pre iné lokálne uvoľňované mediátory ako substancia P, cholecystokynín a prostaglandíny sú tiež prítomné na vágových aferentných ukončeníach. Nie je známe, do akej miery sa tieto mediátory podieľajú v periférnej oblasti. Antineoplastické agenty môžu zapríčiniť emézu interakciou s AP v dorzálnom vágovom komplexe. AP je cirkumventrikulárny orgán umiestnený na kaudálnom konci spodiny štvrtej komory, ktorá je dostupná emetickým stimulom z krvi a cerebrospinálneho likvoru. Iné potenciálne zdroje eferentného stimulu, ktorý vyúsťuje do emetickú odpovede po podaní chemoterapie, zahrnujú množstvo štruktúr v temporálnom laloku, ako amygdala. Pre túto cestu nesvedčí toľko dôkazov ako pre iné uvedené miesta chemoterapeutickej akcie.

dávky, schémy a spôsobu podania a individuálnej variability pacienta, ako je jeho vek, anamnéza abúzy alkoholu, predchádzajúca chemoterapia.

Chemoterapeutiká majú rôzne emetogénny potenciál. Manažment chemoterapiou indukovanej nauzey a emézy bol uľahčený s rozvojom klasifika-

ných schém, ktoré reflektujú pravdepodobnosť rozvoja emézy po liečbe jednotlivými cytostatikami. V roku 1997 bola navrhnutá klasifikačná schéma rozdeľujúca cytostatiká do 5 skupín, ktorá bola všeobecne akceptovaná a používaná ako základ pre liečebné odporúčania (12). Na mítingu v Perugii v

**Tabuľka 1.** Poradie najstresujúcejších nežiaducich účinkov chemoterapie.

	Rok 1983, pred objavením setrónov	Rok 1996, po zavedení setrónov
1	vracanie	nauzea
2	nauzea	strata vlasov
3	strata vlasov	vracanie
4	obavy z nadchádzajúcej liečby	trvalá unavenosť
5	trvanie liečby na klinike	obava z injekcie
6	obava z injekcie	obstipácia
7	dýchavičnosť	obavy z nadchádzajúcej liečby
8	trvalá unavenosť	ovplyvnenie rodiny alebo partnera
9	poruchy spánku	pocit zúfalstva (depesia)
10	ovplyvnenie rodiny alebo partnera	pocit strachu alebo napätia

**Tabuľka 2.** Emetogénne riziko preparátov.

Emetogénne riziko	Preparát
vysoké > 90 %	carmustín > 250 mg/m <sup>2</sup> , cisplatina ≥ 50 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosamid > 1 500 mg/m <sup>2</sup> , dakarbazín, mechloretamín, streptozocín, AC kombinácia (doxorubicín alebo epirubicín + cyklofosamid)
stredné 30 – 90 %	aldesleukín >12 – 15 MIU/m <sup>2</sup> , altretamín, amifostín > 300 mg/m <sup>2</sup> , azacitidín, bendamustín, busulfan, karboplatina, carmustín < 250 mg/m <sup>2</sup> , cisplatina < 50 mg/m <sup>2</sup> , clofarabín, cyklofosamid < 1 500 mg/m <sup>2</sup> , cytarabín > 200 mg/m <sup>2</sup> , daktinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, ifosfamid, interferón alfa ≥ 10 MIU/m <sup>2</sup> , irinotekan, melfalan, metotrexat > 250 mg/m <sup>2</sup> , oxaliplatin, temozolomid
nízke 10 – 30 %	amifostín, aldesleukín < 12 – 15 MIU/m <sup>2</sup> , cytarabín 100 – 200 mg/m <sup>2</sup> , docetaxel, etoposid, 5-fluorouracil, floxuridín, gemcitabín, interferón alfa > 5 < 10 MIU/m <sup>2</sup> , ixabepilón, metotrexat > 50 < 250 mg/m <sup>2</sup> , mitomycín, mitoxantrón, paclitaxel, pemetrexed, pentostatin, romidepsín, topotekan
minimálne < 10 %	alemtuzumab, asparagináza, bevacizumab, bortezomid, cetuximab, cladribín, cytarabín < 100 mg/m <sup>2</sup> , decitabín, denileukin diftotox, fludarabín, gemtuzumab, ozogamicín, interferón alfa < 5 MIU/m <sup>2</sup> , metotrexat < 50 mg/m <sup>2</sup> , nelarabín, panitumumab, rituximab, temsirolimus, trastuzumab, valrubicín, vinblastín, vinkristín, vinorelbin

marci 2004 (*Perugia Antiemetic Consensus Guideline Meeting*) bola realizovaná modifikácia tejto klasifikácie (13). Táto klasifikácia je východiskom pre aktualizované súčasné antiemetické odporúčania panelmi odborníkov z americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ASCO) (14) a iné významné spoločnosti ako MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*).

Chemoterapeutiká boli rozdelené do 4 skupín podľa emetogénneho potenciálu:

- vysoké: > 90 % riziko emézy,
- stredné: 30 – 90 % riziko emézy,
- nízke: 10 – 30 % riziko emézy,
- minimálne: < 10 % riziko emézy.

V prípade kombinovaných režimov, je emetogénna úroveň závislá od najviac emetogénneho preparátu v schéme, ale treba brať do úvahy aj podiel ďalších liekov. Napríklad cyklofosamid, ako aj doxorubicín samotné patria medzi stredne emetogénne cytostatiká, avšak ich kombinácia je všeobecne považovaná za skôr už vysoko emetogénny režim. Zaradenie jednotlivých cytostatík uvádza tabuľka 2.

Prediktívne faktory závislé od pacienta zahŕňajú:

- pozitívnu anamnézu vracania počas predchádzajúcej chemoterapie. Napr. v štúdiu s 1 413 pacientmi, väčšina (72 %), ktorí vracali počas prvého cyklu, udávali emézu aj počas nasledujúcich cyklov chemoterapie, pričom až 31 % z týchto pacientov vracalo počas celej liečby; naproti tomu 75 % pacientov, ktorí nemali emézu pri prvom cykle chemoterapie, nevracali ani počas ďalších liečob (15);
- pohlavie: ženy majú vyššie riziko CINV v porovnaní s mužmi;
- vek: mladší pacienti sú náchylnejší na CINV ako starší,
- pacienti so signifikantnou anamnézou konzumovania alkoholu sú odolnejší na vznik CINV;
- rýchli metabolizéri 5-HT<sub>3</sub> receptorových antagonistov sú náchylnejší na ťažkú CINV (16);
- pacienti, u ktorých sa vyskytne akútna eméza po chemoterapii, majú zvýšené riziko rozvoja oneskorenej emézy;
- anticipačná eméza sa vyskytuje u pacientov s nedostatočnou kontrolou akútnej alebo

oneskorenej emézy počas predchádzajúceho cyklu. Predpokladá sa, že anamnéza kinetózy je predispozičným faktorom pre rozvoj anticipačnej emézy.

## Antiemetiká

Antiemetiká sa rozdeľujú do 3 hlavných skupín podľa účinnosti:

*Najvyšší terapeutický index*

- serotonínoví (5HT<sub>3</sub>) receptoroví antagonisti (setróny)
- kortikosteroidy (dexametazón)
- neurokinín-1 (NK-1) receptoroví antagonisti (aprepitant, casopitant)

*Nižší terapeutický index*

- Benzamidy (metoklopramid, domperidon)
  - Butyrofenóny (haloperidol, droperidol)
  - Fenotiazíny (prochlorperazín, chlorpromazín)
  - Kanabionidy (marihuana, nabilon, dronabinol)
- Adjuvanciá*
- Benzodiazepíny (lorazepam, alprazolam)
  - Antihistaminiká (difenhidramín)

## Setróny

Randomizované štúdie preukázali, že setróny sú účinnejšie v prevencii CINV ako vysoko dávkovaný metoklopramid a rovnako účinné ako kombinácia vysokodávkovaného metoklopramidu a dexametazónu, a tiež, že kombinácia setrónu s dexametazónom je efektívnejšia ako kombinácia vysokodávkovaného metoklopramidu s dexametazónom. Okrem vyššej účinnosti majú setróny menej nežiaducich účinkov v porovnaní s menej špecifickým serotonínovým inhibítorom metoklopramidom a ich podávanie je jednoduchšie (17 – 20).

V súčasnosti sú na trhu 4 prvogeneračné prípravky (dolasetrón, ondasetrón, granisetrón a tropisetrón) a jeden druhogeneračný setrón (palonosetrón). Tiež je dostupná aj v ústach rozpustná forma ondasetrónu, bez nutnosti prehĺtania, čo je výhodné pre pacientov s dysfágiou alebo anorexiou a transdermálna náplasť granisetrónu (34,3 mg) s protahovaným pôsobením a postupným uvoľňovaním dennej dávky 3,1 mg počas 7 dní.

Prvogeneračné setróny sú v odporúčaných dávkach rovnako účinné a minimálne 2 metaanalýzy nepreukázali väčšiu výhodnosť žiadneho z nich voči ostatným.

Po dosiahnutí určitej dávky nastáva platô v terapeutickú účinnosti, a preto ďalšie zvyšovanie ich dávkovania už nezlepšuje kontrolu CINV (21).

Podanie setrónu v jednej dávke pred chemoterapiou je rovnako efektívne ako rozložené podávanie v niekoľkých dávkach.

Perorálne formy sú ekvivalentné parenterálnym.

Prolongované podávanie setrónov v kombinácii s dexametazónom nasledujúce dni po chemoterapii sa nepremieta do zlepšenia kontroly neskorkej emézy v porovnaní s dexametazónom samotným.

Palonosetrón má 30 – 100 násobne vyššiu afinitu k 5HT<sub>3</sub> receptoru a dlhší polčas rozpadu (40 hod.) v porovnaní s prvogeneračnými setronmi. Ak je podávaný samostatne, je účinnejší ako ondasetrón alebo granisetrón v prevencii CINV.

To preukázala aj štúdia u 592 pacientok s karcinómom prsníka liečených kombináciou cyklofosfamidu s doxorubicínom. Pacientky boli randomizované buď na sólo palonosetrónom v dávke 0,25 alebo 0,75 mg i.v. alebo na dolasetrón (100 mg) (22). Viac pacientok s palonosetrónom (0,25 mg) malo lepšiu kontrolu akútnej (63 % verus 53 %) aj neskorej emézy (54 % verus 39 %) v porovnaní s dolasetrónom. Dávka 0,75 mg nebola signifikantne účinnejšia ako 0,25 mg.

Ak je palonosetrón podávaný v kombinácii s glukokortikoidmi jeho superiorita je menej zrejma. V štúdií fázy III 667 pacientov liečených chemoterapiou na báze cisplatinu bolo randomizovaných buď na palonosetrón v dávke 0,25 mg alebo 0,75 mg a ondasetrón 32 mg (23). Približne 2/3 pacientov dostali aj konkomitantne v profylaxii dexametazón. Palonosetrón v dávke 0,25 mg, ako aj 0,75 mg bol porovnateľne účinný v kontrole akútnej CINV ako ondasetrón (59,66 % a 57 % kompletných odpovedí). Palonosetrón bol mierne účinnejší v kontrole neskorej emézy, ale bez dosiahnutia štatistickej signifikancie (45,48 % a 39 %).

Štúdia fáza III s počtom 1 143 pacientov liečených cisplatinovým režimom alebo kombináciou cyklofosfamidu s doxorubicínom bolo randomizovaných na profylaxiu dexametazónom buď s palonosetrónom alebo granisetrónom v deň 1 s následnou postmedikáciou samotným dexametazónom v dni 2 + 3 (24). Kompletná kontrola akútnej CINV bola rovnaká (75 % verus 73 %), ale kontrola neskorej fázy bola signifikantne lepšia s palonosetrónom (57 % verus 45 % kompletných odpovedí). Nezodpovedanou otázkou, vyplývajúcou z tejto štúdie je, či by tento rozdiel v kontrole neskorej CINV pretrval aj po pridaní aprepitantu, ktorý je v súčasnosti odporúčaný do antiemetickej profylaxie u vysoko až stredne emetogénnej chemoterapie.

### Antagonisti NK-1 receptorov

Aprepitant selektívne blokuje väzbu substancie P na NK-1 receptory v mozgu. Predstavuje úplne iný a doplnkový mechanizmus oproti skupine najsilnejších antiemetík kostikosteroidov a setrónov.

Aprepitant v kombinácii s kortikosteroidom a setrónom zosilňuje účinnosť antiemetickej kontroly akútnej, aj neskorej fázy CINV u vysoko a stredne emetogénnej chemoterapie. Podáva sa 1 hod. pred chemoterapiou v dávke 125 mg per os a nasledujúce dni 2 + 3 po liečbe v dávke 80 mg per os. V prípade potreby je dostupná aj jeho parenterálna forma fosaprepitant, ktorý sa aplikuje 30 min. pred štartom liečby i.v. v dávke 115 mg.

Aprepitant je stredný inhibitor enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450, ktorý je dôležitým miestom metabolizácie liekov (25). Keďže cez CYP3A4 je metaboli-

zovaný aj glukokortikoid, bola dávka dexametazónu v štúdiách s aprepitantom redukovaná z 20 mg (dávka v kontrolnom ramene) na 12 mg v deň 1 a z 8 mg na 4 mg v dňoch 2 + 3, ak bol dexametazón podávaný s aprepitantom. Dávka kortikosteroidu sa neznižuje, ak je súčasťou chemoterapeutického režimu (14). Obavy z možných interakcií aj s inými liekmi, prednostne metabolizovanými cez CYP3A4 vrátane cytostatík (cyklofosfamid, docetaxol, etoposid, irinotekan, vinka alkaloidy), u ktorých by znížením ich klírens mohlo dôjsť k ich protražovanému pôsobeniu a rezultovať v ich zvýšenú toxicitu, sa v klinickom skúšaní nepreukázalo (26, 27).

Zlúčené dáta z 2 štúdií fázy III s počtom 1 099 pacientov liečeným vysoko emetogénnym režimom na báze cisplatinu v dávke  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> na cyklus, ktorí boli randomizovaní buď na 2-kombináciu dexametazónu a ondasetrónu alebo 3-kombináciou s pridaním aprepitantu, preukázali signifikantné zlepšenie kontroly emézy tak akútnej (86 % verus 73 %), ako aj neskorej fázy (72 % verus 51 %) (28, 29). Nebol pozorovaný benefit v kontrole nauzey (70 % verus 68 %). Lepšia kontrola CINV bola zachovaná aj počas nasledujúcich cyklov chemoterapie (celková odpoveď aj pri 6. cykle bola 59 % verus 34 %) (30).

S príchodom NK-1 receptorových antagonistov vyvstala otázka, či možno setrón z antiemetickej profylaxie vynechať. Odpoveď je záporná. 2-kombinácia aprepitantu s dexametazónom je menej účinná ako 3-kombinácia aprepitantu, dexametazónu a setrónu. Štúdia s cisplatinovým režimom porovnávajúca 3-kombináciu aprepitant + granisetron + dexametazón s 2-kombináciou buď granisetronu s dexametazónom alebo aprepitantu (2 dávkovacie schémy) s dexametazónom, preukázala superioritu 3-kombinácie (80 % kontrola emézy verus 57 % 2-kombinácie s granisetronom a 43 – 46 % 2-kombinácie s aprepitantom) (31).

Pridanie aprepitantu prináša benefit aj u stredne emetogénnych režimov. Štúdia s 866 ženami s karcinómom prsníka, liečených kombináciou cyklofosfamidu a doxorubicínu, porovnávala kontrolné rameno 2-kombinácie ondasetrónu + dexametazónu s 3-kombináciou s pridaním aprepitantu (32). Aprepitant signifikantne zlepšil kontrolu CINV (76 % verus 59 % celkových odpovedí) vrátane akútnej fázy (76 % verus 69 %) a neskorej fázy (54 % verus 49 %) počas 1. cyklu. Rozšírenie tejto štúdie na sledovanie aj počas ďalších cyklov chemoterapie, pričom 650 absolvovalo všetky 4 plánované cykly, preukázalo významný benefit v ramene s aprepitantom počas všetkých nasledujúcich cyklov (34 % verus 24 % pacientok bez emézy a potreby záchranej medikácie) (33).

Benefit aprepitantu je podporený aj ďalšou štúdiou s 848 pacientmi, liečenými stredne emetogénnou chemoterapiou (52 % pacientov malo neatracyklín/cyklofosfamidový režim), kde pridanie aprepitantu k ondasetrónu a dexametazónu prinieslo signifikantné zlepšenie kontroly CINV (34).

Casopitant, ďalší NK-1 receptorový antagonist, v kombinácii s ondasetrónom a dexamet-

azónom signifikantne zlepšuje kontrolu CINV u vysoko a stredne emetogénnej chemoterapie v randomizovaných štúdiách fázy III (35 – 37).

Neexistujú dáta priamo porovnávajúce aprepitant a casopitant. Zdá sa, že jediná dávka casopitantu je rovnako efektívna ako 3-dňová schéma. Tento fakt sa nedá extrapolovať na aprepitant, keďže aprepitant bol testovaný a schválený len v 3-dňovom režime. Casopitant zatiaľ nie je v Európe, ani v USA komerčne dostupný.

### Ďalšie antiemetiká

Ďalšie antiemetiká (metoklopramid, fenotiazíny, butyferóny, kanabionidy, benzodiazepíny) majú nižší terapeutický index ako setróny, kortikosteroidy a NK-1 receptoroví antagonisti. Ich podávanie by malo byť rezervované u pacientov s intoleranciou alebo inefektívnou antiemetickou liečbou, ale v správnej indikácii môžu významnou mierou prispievať k optimálnej kontrole CINV. Napríklad metoklopramid sa často podáva aj sólo ako alternatíva dexametazónu u onkologickej liečby s nízkym emetogénnym rizikom, v prípade kontraindikácie podávania kortikosteroidu. Benzodiazepíny potencujú účinok antiemetík špeciálne u pacientov so zvýšeným rizikom CINV (ženské pohlavie, mladší vek), a tiež sa podávajú v špecifickom prípade anticipačnej emézy.

### Špecifické problémy

V prípade niekoľko dňového chemoterapeutického režimu je riziko závislé od emetogénneho potenciálu individuálnych cytostatík a ich sekvencie v režime. Preto je zložité odporučiť špecifický antiemetický režim pre každý deň, predovšetkým s aspektom, že akútna eméza sa môže prekrývať s oneskorenou od 1. dňa podania chemoterapie do jej posledného dňa aplikácie. Trvanie oneskorenej emézy je závislé od emetogénneho potenciálu cytostatík podávaných posledný deň v režime. Setróny by mali byť podávané každý deň pred prvou dávkou stredne a vysoko emetogénnej chemoterapie. Palonosetrón môže byť podávaný pred štartom 3-dňového chemoterapeutického režimu namiesto každodenného podávania prvogeneračného setrónu (38, 39). Opakované podávanie palonosetrónu je pravdepodobne bezpečné, avšak jeho benefit v takomto dávkovacom režime nie je zatiaľ jednoznačne potvrdený (40).

Dexametazón je odporúčaný denne v stredne a vysoko emetogénnej chemoterapie a 2 – 3 dni po ukončení u režimov s rizikom oneskorenej emézy. Dexametazón sa nemusí podávať, ak kortikosteroid je súčasťou chemoterapeutického režimu.

Aprepitant je odporúčaný u vysoko emetogénneho režimu s významným rizikom oneskorenej emézy. Jeho použitie (úroveň 1 evidencie) u 1-dňových chemoterapeutických režimov s dávkovaním 125 mg v deň liečby a v dňoch 2 + 3 v dávke 80 mg prináša signifikantné zlepšenie kontroly CINV. Jeho aplikácia v dávke 80 mg počas dňov 4 – 5 u niekoľkodňových režimov je bezpečná, čo podporujú štúdie fázy II, avšak

**Tabuľka 3.** Aktuálne odporúčania antiemetickej liečby.

Riziko CINV	Antiemetická liečba	
	pred chemoterapiou	po chemoterapii
vysoké	setrón + dexametazón + aprepitant	dexametazón d 2 – 4 + aprepitant d 2 – 3
stredné	setrón + dexametazón	dexametazón alebo setrón d 2 – 3
*AC	*setrón + dexametazón + aprepitant	*aprepitant d 2 – 3
nízke	dexametazón alebo prochlorperazin	žiadna
minimálne	žiadna	žiadna

či podávanie aprepitantu po 3. dni prináša lepšiu kontrolu emézy nie je zatiaľ jednoznačne potvrdené.

## Záver

Optimálny antiemetický režim by mal vybraný s ohľadom na použité cytostatikum s najväčším emetogénnym rizikom v chemoterapeutickom režime, predchádzajúcou toleranciou chemoterapie, ak bola podávaná, ako aj špecifickou rizikovosťou pacienta. Cieľom antiemetickej liečby je prevencia nauzey a emézy. Riziko CINV pre chemoterapiu s vysokým emetogénnym rizikom trvá minimálne ešte 3 dni od poslednej dávky a 2 dni po skončení pre stredne emetogénnu chemoterapiu. Preto by pacienti mali byť adekvátne chránení antiemetickou liečbou počas celej doby trvania rizika CINV. Antiemetiká môžu byť aplikované perorálne i parenterálne s rovnakou efektivitou. Pri výbere antiemetických preparátov treba zohľadniť ich špecifickú toxicitu, ako aj vzájomné interakcie. Aktuálne odporúčania antiemetickej liečby sú zhrnuté v tabuľke 3.

## Literatúra

- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482.
- Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1379.
- Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 230.
- Miller AD, Wilson VJ. 'Vomiting center' reanalyzed: An electrical stimulation study. *Brain Res* 1983; 270: 154.
- Fukuda H, Koga T. Non-respiratory neurons in the Botzinger complex exhibiting appropriate firing patterns to generate the emetic act in dogs. *Neurosci Res* 1992; 14: 180.
- Koga T, Fukuda H. Neurons in the nucleus of the solitary tract mediating inputs from emetic vagal afferents and the area postrema to the pattern generator for the emetic act in dogs. *Neurosci Res* 1992; 14: 166.
- Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 301.
- Borison HL, Wang, SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953; 5: 193.
- Wang SC. Emetic and antiemetic drugs. In: *Physiological pharmacology: A comprehensive treatise*, Vol II, Root, WS, Hofmann, FG (Eds), Academic Press, New York 1965. p.225.
- Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: Nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985; 7: 191.
- Saito R, Takano Y, Kamiya HO, et al. Role of Substance P and NK(1) Receptor in the Brainstem in the Development of Emesis. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 87.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103.

- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932.
- Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, et al. Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 32.
- Kaiser R, Sezer O, Papias A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805.
- Heron JF, Goedhals L, Jordaan JP, et al. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Ann Oncol* 1994; 5: 579.
- Chevallier B. Efficacy and safety of granisetron compared with high-dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin in a single-blind study. The Granisetron Study Group. *Eur J Cancer* 1990; 26 Suppl 1: S33.
- Warr D, Wilan A, Venner P, et al. A randomised, double-blind comparison of granisetron with high-dose metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine for cisplatin-induced emesis. An NCI Canada Clinical Trials Group Phase III Trial. *Eur J Cancer* 1992; 29A: 33.
- Chevallier B, Cappelaere P, Splinter T, et al. A double-blind, multicentre comparison of intravenous dolasetron mesilate and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer* 1997; 5: 22.
- Gandara DR, Rollam F, Warr D, et al. Consensus proposal for 5HT3 antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998; 6: 237.
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora 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.
- Aapro M, Grunberg S, Manikhas G, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441.
- Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115.
- 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.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822.

27. Nygren P, Hande K, Petty KJ, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 609.

28. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112

29. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090

30. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4105.

31. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1759.

32. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822.

33. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005; 104: 1548.

34. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423.

35. Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 549.

36. Herrstedt J, Apornwirat W, Shaharyar A, et al. Phase III trial of casopitant, a novel neurokinin-1 receptor antagonist, for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5363.

37. Roila F, Rolski J, Ramlau R, et al. Randomised, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2009; 20: 1867.

38. Musso M, Scalone R, Bonanno V, et al. Palonosetron (Aloxi) and dexamethasone for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Support Care Cancer* 2009; 17: 205.

39. Celio L, Denaro A, Canova S, Gevorgyan A, Bajetta E. Clinical update on palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Tumori* 2008; 94: 447

40. Einhorn LH, Brame MJ, Dreicer R, Nichols CR, Cullen MT Jr, Bubalo J. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1293.

## MUDr. Jana Obertová

Onkologická klinika,  
Národný onkologický ústav  
Klenova 1, 832 01 Bratislava  
Jana.Obertova@nou.sk