

Profylaxe nauzey a zvracení u vysoce emetogenní chemoterapie – nová doporučení

V roce 2016 byla publikována aktualizovaná, na důkazech založená doporučení MASCC/ESMO (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology*) pro profylaxi nauzey a zvracení u dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií.

Vysoce emetogenní chemoterapie je taková, u níž riziko zvracení v průběhu 24 hodin od podání přesahuje u pacientů bez antiemetické profylaxe 90 %. Mezi vysoce emetogenní chemoterapeutika patří cisplatin, mechloretamin, streptozotocin, cyklofosfamid v dávce > 1500 mg/m², karmustin, dakarbazin a nově je zařazena kombinace antracyklinu s cyklofosfamidem (kombinace AC).

Nová fakta týkající se antiemetik

Antagonisté 5-HT₃ receptorů

Změny na EKG, především prodloužení QT intervalu, jsou považovány za *class effect* antagonistů 5-HT₃ receptorů. Riziko se však u jednotlivých látek z této skupiny liší a nejvyšší je u palonosetronu. Z důvodu vysokého rizika nežádoucích kardiálních účinků byly z léčby vyřazeny intravenózní ondansetron v dávce 32 mg a intravenózní forma dolasetronu. Výsledky dvojitě zaslepených studií ukázaly, že transdermální forma granisetronu (náplast uvolňující 3,1 mg/24 h po dobu 7 dní) je stejně účinná jako jeho perorální podání (2 mg/den po dobu 3–5 dní). U palonosetronu byla potvrzena non-inferiorita jeho perorální lékové formy (0,5 mg) proti intravenózní (0,25 mg). Orální forma palonosetronu je nově k dispozici v kombinaci s netupitantem.

Antagonisté NK₁ receptorů

Aprepitant a fosaprepitant

Velká randomizovaná dvojitě zaslepená studie provedená u pacientů léčených cisplatinou prokázala, že jednorázové intravenózní podání fosaprepitantu (150 mg) je noninferiorní k 3dennímu perorálnímu podávání aprepitantu (125, 80, 80 mg). Studie na mladých dobrovolnících prokázala, že 5denní vazebná afinita k NK₁ receptorům je u perorálně jednorázově podaného aprepitantu (v dávce 165 mg) shodná s intravenózním podáním 150 mg fosaprepitantu.

Studie porovnávající ondansetron + dexametazon s kombinací ondansetron + dexametazon + aprepitant u pacientek s karcinomem prsu léčených antracyklinem a cyklofosfamidem ukázala významně vyšší účinek trojkombinace během 1. dne.

Rolapitant, nová látka ze skupiny antagonistů NK₁ receptorů, byl v dávce 180 mg v kombinaci s ondansetronem a dexametazonem významně účinný v navození kompletní odpovědi (žádné emetické epizody a žádné použití záchranné terapie) u pacientů léčených cisplatinou.

NEPA

NEPA je kombinace nového antagonisty NK₁ receptoru netupitantu (300 mg) a antagonisty 5-HT₃ receptoru palonosetronu (0,5 mg). Preparát NEPA byl v prevenci nauzey a zvracení u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií (cisplatinou) významně účinnější než samostatně podaný palonosetron. Významné zvýšení antiemetického účinku přineslo i přidání netupitantu ke kombinaci palonosetronu s dexametazonem u pacientek s karcinomem prsu léčených kombinací AC.

Rozdíly ve farmakokinetice a riziko lékových interakcí jednotlivých antagonistů NK₁ receptorů

Aprepitant je substrátem a slabým inhibítorem CYP3A4. Jeho AUC a poločas narůstají při podání ketokonazolu, podání rifampicinu má opačný účinek. Netupitant má poločas asi 90 hodin a je metabolizován CYP3A4. Data z *in vitro* studií ukazují, že také může inhibovat CYP3A4 a zároveň je slabým inhibítorem glykoproteinu P. Aprepitant i netupitant významně zvyšují expozici dexametazonu, a je proto nutné při současném podání redukovat jeho dávky. Rolapitant má poločas 180 hodin, CYP3A4 neinhibuje ani neindukuje, je však slabým inhibítorem CYP2D6, a neměl by se proto podávat spolu s látkami, které jsou substráty tohoto izoenzymu.

Existuje několik rozdílů v lékových interakcích aprepitantu a netupitantu. Aprepitant může snižovat účinnost hormonálních kontraceptiv, zatímco netupitant ji neovlivňuje. Aprepitant má na rozdíl od netupitantu schopnost indukovat CYP2D6, a ovlivnit tak metabolismus například tolbutamidu. Ve studiích s midazolamem bylo dále zjištěno, že při standardním 3denním podávání aprepitantu dochází nejprve k inhibici CYP3A4 (4. den), ale 8. den naopak k jeho indukci.

Olanzapin

Nové studie ukázaly, že olanzapin je účinnější v profylaxi opožděné nauzey než aprepitant či fosaprepitant a stejně účinný v prevenci akutních symptomů. Tyto výsledky je však třeba potvrdit dalšími studiemi. Nevýhodou jsou možné sedativní účinky.

Dexametazon a metoklopramid

Studie zabývající se porovnáním účinku kombinace aprepitantu s dexametazonem proti metoklopramidu s dexametazonem na opožděnou nauzeu a zvracení u pacientů léčených cisplatinou prokázaly, že obě kombinace jsou srovnatelně účinné a neliší se ani jejich toxicita.

Výsledky studie porovnávající dexametazon a aprepitant v léčbě opožděné nauzey a zvracení u pacientek s karcinomem prsu léčených kombinací antracyklinu s cyklofosfamidem ukázaly, že obě látky mají srovnatelný účinek. Pacientky léčené dexametazonem však významně častěji uváděly pálení žáhy a nespavost.

Profylaxe nauzey a zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii		
Antiemetikum	Dávka podaná před aplikací chemoterapie	Dávky podávané 2.–4. den
Antagonisté 5-HT₃ receptorů		
Ondansetron	perorálně (p.o.): 16 mg intravenózně (i.v.): 8 mg nebo 0,15 mg/kg max 16 mg	antagonisté 5-HT ₃ receptorů se podávají pouze 1. den
Granisetron	p.o.: 2 mg i.v.: 1 mg nebo 0,01 mg/kg transdermálně: 3,1 mg/24 h	
Tropisetron	p.o. nebo i.v.: 5 mg	
Dolasetron	p.o.: 100 mg	
Palonosetron	i.v.: 0,25 mg p.o.: 0,5 mg	
Dexametazon	p.o. nebo i.v.: 20 mg 12 mg pokud je kombinován s (fos)aprepitantem či netupitantem	p.o. nebo i.v.: 8 mg 2× denně 3–4 dny 8 mg 1× denně při podávání s (fos)aprepitantem či netupitantem
Antagonisté NK₁ receptorů		
Aprepitant	p.o.: 125 mg	p.o.: 80 mg 2.–3. den
Fosaprepitant	i.v.: 150 mg	nepodává se
Netupitant	p.o.: 300 mg (jako NEPA = fixní kombinace s 0,5 mg palonosetronu)	nepodává se
Rolapitant	p.o.: 180 mg	nepodává se -

Doporučená antiemetika pro prevenci nauzey a zvracení při léčbě vysoce emetogenní chemoterapií u dospělých pacientů

Prevence akutní nauzey a zvracení u non-AC vysoce emetogenní chemoterapie

Je doporučen režim obsahující kombinaci tří látek: antagonistu 5-HT₃ receptorů, dexametazon a antagonistu a NK₁ receptorů (aprepitant, fosaprepitant, netupitant podávaný jako NEPA, rolapitant). Látky se podávají před zahájením chemoterapie.

Prevence pozdní nauzey a zvracení u non-AC vysoce emetogenní chemoterapie

U pacientů léčených výše uvedenou trojkombinací antagonisty NK₁ receptorů, antagonisty 5-HT₃ receptorů a dexametazonu pro prevenci akutní nauzey je k zabránění opožděného zvracení doporučeno podávat 2.–4. den dexametazon. Pokud byl první den podán aprepitant, podává se dexametazon (2.–4. den) spolu s aprepitantem (2.–3. den) nebo s metoklopramidem (2.–4. den).

Prevence akutní nauzey a zvracení u vysoce emetogenní chemoterapie založené na kombinaci antracyklin + cyklofosamid.

U žen s karcinomem prsu je doporučen režim sestávající z kombinace tří látek, antagonisty 5-HT₃ receptorů, dexametazonu a antagonisty NK₁ receptorů (aprepitant, fosaprepitant, netupitant podávaný jako NEPA, rolapitant), podaných před zahájením chemoterapie. Pokud není k dispozici antagonisty a NK₁ receptorů, měl by z antagonistů 5-HT₃ receptorů preferován palonosetron.

Prevence nauzey a zvracení v opožděné fázi u vysoce emetogenní chemoterapie založené na kombinaci antracyklin + cyklofosamid.

U pacientek s karcinomem prsu léčených trojkombinací antagonisty NK₁ receptorů, antagonisty 5-HT₃ receptorů a dexametazonu pro prevenci akutní nauzey je doporučeno podávat 2. a 3. den aprepitant nebo dexametazon, pokud však byl první den podán fosaprepitant, netupitant nebo rolapitant, není další léčba nutná.

Doporučení vycházející z nedávno publikovaných dat týkajících se olanzapinu

Pokud je hlavním problémem nauzea, může být zváženo podání olanzapinu v kombinaci s antagonistou 5-HT₃ receptorů a dexametazonem.

Závěr

Do profylaxe nauzey a zvracení u vysoce emetogenní chemoterapie byly zařazeny dvě nové látky ze skupiny antagonistů NK₁ receptorů (netupitant a rolapitant). Jejich použití v kombinaci s antagonistou 5-HT₃ receptorů a dexametazonem zvyšuje procento pacientů dosahujících kompletní odpovědi a je doporučeno u vysoce emetogenní non-AC i AC chemoterapie. Použití olanzapinu je možné v případech, kdy je hlavním problémem nauzea.