

American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006.

Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al.: *J Clin Oncol* 2006; 24:2932-2947.

Antiemesis, version I. 2008. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org

Úvod: Moderní antiemetická medikace se stala významnou součástí podpůrné léčby při podávání protinádorové chemoterapie a radioterapie. Přestože nevolnost a zvracení po cytostaticích a ozařování bývají krátkodobými obtížemi, mohou být pocíťovány tak nepříjemně, že pacient někdy odmítá další cytostatickou léčbu. U nemocných s malnutricí mohou tyto potíže významně přispívat k dalšímu hubnutí, nárůstu komplikací a zhoršení celkového výsledku onkologické léčby.

Navzdory již běžnému používání moderních antiemetik **i dnes za celou dobu chemoterapie zažívá zvracení až 40% a nevolnost 75% léčených.**

Metodika: Americká společnost klinické onkologie (ASCO) publikovala v roce 2006 aktuální revizi standardu z roku 1999. Pomocí databází Medline a Cochrane byly přehlednuty všechny relevantní články, především kontrolované studie a systematické přehledy, včetně přehledů týkajících se nového antiemetika aprepitantu, publikované v letech 1998-2006. Revidovaný standard antiemetické léčby ASCO se v podstatných faktech shoduje s čerstvou verzí NCCN, připravenou pro rok 2008, dostupnou na výše uvedeném webu.

Zásady standárního postupu v antiemetické profylaxi a léčbě:

1. Protinádorová chemoterapie

Základním cílem podávání antiemetik zůstává **prevence** nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již vzniklých potíží. Volba antiemetik závisí na **emetogenitě jednotlivých cytostatik**, která jsou tak rozčleněna do čtyř kategorií. Emetogenita byla rigorózně vědecky ověřena pouze u několika cytostatik, jinak vychází ze zkušenosti (Tab.1).

Tab.1. Emetogenita jednotlivých vybraných protinádorových léků

Vysoká (>90%)	Střední (30-90%)	Nízká (10-30%)	Minimální (<10%)
cisplatina	oxaliplatina	paclitaxel	bevacizumab
mechlorethamin	cytarabin > 1 g/m ²	docetaxel	bleomycin
streptozotocin	karboplatina	mitoxantron	busulfan
CFA ¹ >1,5g/m ²	CFA ¹ 0,5-1,5g/m ²	topotecan	CDA ¹
carmustine	ifosfamid	etoposid	fludarabin
dacarbazin	doxorubicin	pemetrexed	rituximab
dactinomycin	daunorubicin	methotrexat	vinblastin
	epirubicin	mitomycin	vincristin
	idarubicin	gemcitabin	vinorelbin
	irinotekan	cytarabin < 1 g/m ²	
		fluorouracil	
		borfitezomib	
		cetuximab	
		trastuzumab	

¹ CFA, cyklofosfamid; ² CDA, 2-chlorodeoxyadenosin

Při kombinované protinádorové chemoterapii se emetogenita řídí nejvíce emetogenním cytostatikem. Zvláštním případem je **kombinace antracyklinu s cyklofosfamidem**, jejíž emetogenita je považována za středně-vysokou.

Základem moderní antiemetické léčby jsou tři kategorie léků, **antagonisté 5-HT₃ receptorů**, **kortikosteroidy** a nově **antagonisté neurokininových NK₁ receptorů**. Ostatní léky, jako blokátory D₂ receptorů (metoklopramid), butyrofenony, fenothiaziny nebo kanabinoidy nemají zásadní přednost u žádné skupiny nemocných a jsou dnes indikovány především při intoleranci nebo selhání moderních léků. Benzodiazepiny alprazolam nebo lorazepam a také antihistaminikum diphenhydramin jsou užitečnými doplňujícími léky, ale nejsou vhodné jako léky samotné.

Tab.2. Prevence nevolnosti a zvracení při chemoterapii podle její emetogenity

Emetogenita riziko emeze¹	Prevence akutního zvracení	Prevence oddáleného zvracení
Vysoká >90%	Trojkombovace: antagonista 5-HT ₃ receptorů ² + dexametazon 12 mg p.o./i.v. + aprepitant 125 mg den 1 p.o.	Dvojkombinace: dexametazon 8 mg den 2-4 + aprepitant 80 mg den 2-3
Střední 30-90%	antagonista 5-HT ₃ receptorů + dexametazon 8-12 mg p.o./i.v. (+ aprepitant 125 mg den 1 p.o.) ³	dexametazon 8 mg den 2-3 p.o. (+ aprepitant 80 mg den 2-3 p.o.) ³
Nízká 10-30%	dexametazon 8 mg p.o. den 1	rutinně žádná prevence
Minimální <10%	rutinně žádná prevence	rutinně žádná prevence

¹ výskyt zvracení u nemocných bez podání prevence

² používat plně účinnou dávku, stanovenou pro každý jednotlivý lék

³ u nemocných léčených kombinací antracyklin + cyklofosfamid

Tab.3. Plně účinné jednotlivé dávky antagonistů 5-HT₃ receptorů

Lék	Intravenózní dávka (mg)	Perorální dávka (mg)
ondansetron	8-12	16-24
granisetron	1	2
dolasetron	100	100
tropisetron	5	5
palonosetron	0,25	-

Zásady podávání antagonistů 5-HT₃ receptorů

- ◆ používány by měly být pouze uvedené plně účinné dávky
- ◆ antiemetika ze skupiny antagonistů 5-HT₃ receptorů mají v uvedeném dávkování ekvivalentní účinnost a bezpečnost a jsou navzájem zaměnitelná
- ◆ podávání v jedné denní dávce je preferováno i u léků s kratším plazmatickým poločasem, jako je ondansetron
- ◆ perorální léčba je stejně účinná jako intravenózní.
- ◆ antagonisté 5-HT₃ receptorů již dnes **nejsou doporučovány** k prevenci **oddáleného zvracení po vysoce emetogenní chemoterapii**, i když mohou být doporučeny jako alternativa dexametazonu po středně emetogenní chemoterapii.

Zvláštní postavení ve skupině antagonistů 5-HT₃ receptorů má **palonosetron** (Aloxi), jehož plazmatický poločas je přibližně 40 hodin a je dostupný pouze pro parenterální aplikaci.

V klinických studiích bylo používáno aplikační schéma jednorázově před chemoterapií, přičemž u středně emetogenní chemoterapie byl snížen výskyt oddáleného zvracení.

Kortikosteroidy jsou také ekvivalentní ve své antiemetické účinnosti, i když nejvíce byl testován **dexametazon** a proto je upřednostňován. Také zde je doporučeno podání v jedné denní dávce. Pokud je kortikosteroid součástí protinádorové léčby, zůstává schéma této léčby nezměněno a nemění se typ ani dávka kortikosteroidu.

Aprepitant (Emend) je prvním v praxi používaným antagonistou NK₁ receptorů. Ty jsou vazebným místem pro substanci P a nacházejí se v centru pro zvracení i v zažívacím traktu. Jejich blokáda zabraňuje zvracení po téměř všech experimentálních emetogenních stimulech. Společná analýza tří provedených klinických studií III. fáze prokázala zlepšení v zábraně zvracení po cisplatině o 20%, s významným efektem zvláště u oddáleného zvracení. Přestože aprepitant je středně silný inhibitor CYP3A4, nebyl prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytostatik. Na druhé straně však byly při léčbě aprepitantem zjištěny vyšší hladiny dexametazonu a proto panel expertů doporučuje v uvedené kombinaci snížit dávku dexametazonu z původních 20 mg na 12 mg.

2. Specifické emetické problémy protinádorové chemoterapie

2.1. Anticipační zvracení

Nejlepší prevencí je důsledná antiemetická profylaxe s využitím všech moderních léků. U anxiózních nemocných je užitečným doplňkem antiemetické léčby alprazolam v jednotlivé dávce 0,5-2 mg, podávané každých 6 hodin. Již vzniklé anticipační zvracení je obtížně ovlivnitelné, může reagovat na behaviorální léčbu a alprazolam.

2.2. Antiemetická profylaxe v pediatrii

Před chemoterapií vysoké a střední emetogenity je doporučena dvojkombinace antagonisty 5-HT₃ receptorů a dexametazonu. Vzhledem k variacím farmakokinetiky jsou u dětí doporučeny **vyšší váhově stanovené dávky** antagonistů 5-HT₃ receptorů než u dospělých.

2.3. Vysokodávková chemoterapie

Nemění se původní doporučení dvojkombinace antagonisty 5-HT₃ receptorů a dexametazonu. Panel expertů však vybízí k testování aprepitantu při vysokodávkové chemoterapii, u níž zatím chybí potřebná data o antiemetickém efektu kombinace s aprepitantem. Je však nutno zvažovat teoretickou možnost lékových interakcí.

2.4. Nevolnost a zvracení vznikající při doporučené profylaxi

Vždy je třeba posoudit, zda byl použit nejlepší možný profylaktický antiemetický režim. Je vhodné uvážit přidání alprazolamu. Je možno přidat blokátor dopaminových D₂ receptorů, nebo místo antagonisty 5-HT₃ receptorů zkusit vysokou dávku intravenózního metoklopramidu.

3. Radioterapií indukované zvracení

Tab.4. Prevence nevolnosti a zvracení při radioterapii podle její emetogenity

Emetogenita riziko emeze ¹	Ozařovaná oblast	Doporučená antiemetika
Vysoká >90%	celotělové ozáření	Profylaxe: antagonista 5-HT ₃ receptorů +- dexametazon ¹
Střední 60-90%	horní oblast břicha	Profylaxe: antagonista 5-HT ₃ receptorů
Nízká 30-60%	dolní hrudník, pánev, kraniospinální oblast	Profylaxe nebo až při potížích: antagonista 5-HT ₃ receptorů
Minimální <30%	kranium, hlava a krk, prs, končetiny	Při potížích: antagonista D ₂ receptorů nebo 5-HT ₃ receptorů

¹ podávat před každou frakcí záření a 24 hodin poté

Závěr: Prezentovaný standard antiemetické profylaxe a léčby je panelem expertů doporučen **pro klinickou praxi**, přičemž jeho dodržování je dobrovolné (*voluntary*).

Moderní antiemetická profylaxe pomocí **trojkombinace** antagonisty 5-HT₃ receptorů, dexametazonu a aprepitantu zvýšila efekt v úplné zábraně akutního zvracení po cisplatině u 86% léčených. Stejný způsob profylaxe je doporučován i pro nemocné léčené cytostatickou kombinací **antracyklinu s cyklofosfamidem**, i když uvedená antiemetická trojkombinace nebyla testována u často používaného režimu CHOP.

V prevenci akutního zvracení je efekt antagonistů 5-HT₃ receptorů významně potencován **kombinací s kortikosteroidy**, která by dnes již měla být samozřejmým rutinním postupem prakticky ve všech případech.

Riziko zvracení po vysoce a středně emetogenní protinádorové léčbě však zdaleka není omezeno jen na den podání, ale **trvá nejméně 4 dny**. Zásadním lékem v prevenci oddáleného zvracení nejsou antagonisté 5-HT₃ receptorů, ale především kortiosteroidy a nově také aprepitant.

Zpracoval doc.MUDr.Miroslav Tomáška, CSc., IHOK MU a FN Brno.