

TROPISETRON V PROFYLAXI NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ U PACIENTŮ S VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ

PROPHYLAXIS WITH TROPISETRON FOR NAUSEA AND EMESIS IN PATIENTS UNDERGOING HIGH DOSE CHEMOTHERAPY

ŘIHÁČKOVÁ P., MAYER J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO BOHUNICE

Souhrn:

Východiska: Transplantaci kostní dřeně a periferních kmenových buněk předchází myeloablativní chemoterapie se silným emetogenním potenciálem. Použití antagonistů 5-HT₃ receptorů může výrazně snížit emetogenitu vysokodávkovaných cytostatik bloádou serotoninových receptorů v horní části trávicího traktu, v centru pro zvracení a chemorecepční spouštěcí zóně.
Typ studie a soubor: V roce 1996-1997 proběhla na našem pracovišti prospektivní studie s použitím antagonisty 5-HT₃ receptorů, tropisetronu, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií. Do sledovaného souboru byli zařazeni nemocní, kteří obdrželi léčebné režimy obsahující cisplatinu, vysoké dávky cyklofosfamidu, ifosfamidu, cytarabinu, busulfanu, metotrexátu, melfalanu a karmustinu.

Metody a výsledky: 96 pacientům o průměrném věku 43 let byla podána parenterální forma 5mg/5ml tropisetronu pomalu nitrožilně 15-30 minut před zahájením aplikace cytostatik, doplněná u senzitivních nemocných ještě alprazolamem a dexametazonem. V prvních 24 hodinách po podání chemoterapie mělo kompletní odpověď na antiemetikum 83% nemocných, den po ukončení léčby pak 71% pacientů, kteří tvoří skupinu s kompletní antiemetickou kontrolou. U 21% nemocných byla odpověď na antiemetickou podporu pouze částečná, u 8% pacientů nebyly emetogenní vlivy vysokých dávek cytostatik zvládnuty. Ve sledované skupině se projevíly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy u 2 nemocných, u 1 nemocného průjem a u 1 pacienta exantém.

Závěry: Tropisetron je dostačujícím antiemetikem a lze ho s velmi dobrým efektem použít u předtransplantačních emetogenních režimů.

Klíčová slova: Navoban - tropisetron, nevolnost, zvracení, vysokodávkovaná chemoterapie

Summary:

Background: Myeloablative high dose chemotherapy with a high emetogenic potential precedes bone marrow transplantation. 5-HT₃ receptor antagonists reduce emetogenicity of high dose chemotherapy, blocking serotonin receptors in the upper part of the digestive tract, in the emetic centre, and in the trigger zone.

Design and Subjects: In 1996-1997 we performed a prospective study using the 5-HT₃ receptor antagonist, tropisetron, which was administered to the patients treated with highly emetogenic regimens. Patients obtained regimens with cisplatin, ifosfamide, cyclophosphamide, cytarabine, busulphan, methotrexate, melfalan and carmustine.

Methods and Results: 96 patients of average 43 years received intravenous 5mg/5ml tropisetron 15 - 30 minutes before starting chemotherapy. Sensitive patients had an antiemetic combination with dexamethasone and alprazolam. 83% patients had a complete response to tropisetron on the first day, 71% patients one day after ending the study. 8% patients were bedridden due to nausea and vomiting. Patients had these adverse events: headache 2 patients, diarrhoea 1 patient, exanthema 1 patient.

Conclusion: It is possible to use tropisetron during high dose emetogenic chemotherapy with a very good effect.

Key words: Navoban - tropisetron, nausea, emesis, high dose chemotherapy

Úvod

Anorexie, nevolnost a zvracení mohou být průvodním příznakem samotného nádorového onemocnění, ale častěji se objeví teprve v průběhu protinádorové léčby, zejména při aplikaci chemoterapie (1). Snaha o zlepšení výsledků v onkologii vedla k zavedení agresivnějších léčebných kombinací a k nárůstu dávek jednotlivých cytostatik. Toto zvýšení s sebou přináší i častější výskyt nežádoucích účinků (2). Za jedny z nejobávanejších akutních komplikací z pohledu pacienta lze pokládat nevolnost a zvracení (3). I když tyto nežádoucí účinky nepředstavují přímé ohrožení pacientova života, vedou k významným subjektivním obtížím. Opakované či trvalé zvracení může vyústit v dehydrataci a poruchu iontového metabolismu. Uvedená fyzická a psychická zátěž může pak vyvolat odmítavý postoj pacienta k další mnohdy život zachraňující terapii (4). Tyto argumenty vedou k nutnosti eliminovat nebo alespoň omezit nežádoucí vlivy silných emetogenů, kterými vysokodávkovaná cytostatika bezesporu jsou. Z gastrointestinálního traktu, vestibulárního ústrojí, některých oblastí CNS a chemorecepční spouštěcí zóny jdou aferentními vlákny prostřednictvím neurotransmiterů emetogenní

impulsy do centra pro zvracení a odtud pak eferentními vlákny k výkonným orgánům (bránice, svaly stěny břišní, jícen, žaludek, dvanácterník). Výsledkem je ejekční fáze zvracívého reflexu. Přenos emetogenních impulsů se děje činností mediátorů a jejich receptorů, z nichž významné postavení patří serotoninu - 5 hydroxytryptaminu (5-HT₃). 5-HT₃ antagonisté přerušují serotoninem aktivované obvodové receptory v horní části trávicího traktu, inhibují aferentní dráhu z enterochromafinních buněk střevních do mozkového kmene prostřednictvím nervus vagus a blokují 5-HT₃ receptory v centru pro zvracení a chemorecepční spouštěcí zóně, z čehož vyplývá jejich vliv na integrující úsek zvracívého reflexu (5). Klinická dostupnost selektivních antagonistů 5-HT₃ receptorů znamená výrazný průlom v terapii těžké emeze. V medicínské literatuře se objevují práce, které poukazují na efektivitu jak perorální, tak nitrožilní formy antagonistů 5-HT₃ receptorů včetně dolasetronu u vysokodávkované chemoterapie (6,7,8). Cílem naší studie bylo ověřit si právě tropisetron u vysokodávkovaných cytostatik se silnou emetogenní potencí, který je svým antiemetickým působením srovnatelný s ondansetronem a má minimum doposud známých nežádoucích účinků (9).

Ve snaze zesílit antitumorózní efekt byla do lékařské praxe uvedena vysokodávkovaná protinádorová chemoterapie, která má i výraznější emetogenní potenciál (10). V naší práci jsme si chtěli ověřit údaje o antiemetické odpovědi tropisetronu v jedné denní nitrožilní dávce (5 mg/24hod) u vysoce emetogenního režimu tak, jak je uvádí zahraniční literatura (11,12).

Metoda studie

Do studie s tropisetronem byli zařazeni nemocní s nádorovou chorobou ve věkovém rozmezí 20 - 65 let. Ve všech případech se jednalo o pacienty již cytostatiky léčené, kterým byla podána parenterální forma 5mg/5ml tropisetronu pomalu nitrožilně 15 - 30 minut před zahájením aplikace cytostatik buď v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem a benzodiazepiny. Kombinovaná antiemetická léčba byla ordinována pacientům, kteří strádali silnou nevolností a zvracením při předchozí protinádorové léčbě. Odezva na antiemetickou terapii v průběhu sledovaného režimu byla hodnocena samotným pacientem a lékařem ve 24 hodinových intervalech po dobu celého léčebného protokolu a ještě následující den po něm. Nevolnost a zvracení během prvních 24 hodin bylo označeno jako akutní, v následujících hodinách a dnech jako pozdní. Nevolnost byla hodnocena jako nepřítomná nebo mírná, která neovlivnila běžný režim nemocného, střední, která již zasáhla do denního života, a těžká, která jej upoutala na lůžko. Zvracení bylo popsáno jako nepřítomné, což představuje kompletní kontrolu bez výskytu emetických příhod, nebo přítomné v podobě 1 - 4 epizod zvracení během jednoho dne, kdy jde pouze o částečnou odpověď na antiemetické léčivo a bez odpovědi, kdy se jednalo o 5 a více epizod zvracení. Všechny údaje byly ošetřujícím lékařem shrnuty do stupnice a číselně zhodnocena efektivita a snášenlivost tropisetronu. Ke shrnutí všech nezbytných faktů sloužila pacientova karta, obsahující monitorování nevolnosti a zvracení po dobu šesti dnů, sloupec pro nežádoucí účinky, efektivitu a toleranci tropisetronu.

Výsledky

96 pacientům, 63 mužům a 33 ženám o průměrném věku 43 let bylo aplikováno 96 cytostatických protokolů. 29 pacientů mělo mnohočetný myelom, 22 se léčilo s Hodgkinovou nemocí, 13 s ne-Hodgkinským lymfomem, 12 s nádorem varlete, 4 s nádorem prsu, 11 s akutní myeloidní leukemií, zbylých 5 nemocných tvořili pacienti s ALL a karcinomem plic. Podrobnější charakteristiku jednotlivých režimů uvádí tabulka č.1.

Tabulka 1.

Přehled chemoterapeutických protokolů

	Chemoterapie + dávky + dny podávání (den = d.)	počet nemocných
Cyklofosfamid	2500 - 5000 mg/m ² d. 1. (-2.)	30
Melfalan	140 - 200 mg/m ² d. 1.	21
MINE	Ifosfamid 1700 mg/m ² d. 1.-3. Mitoxantron 10 mg/m ² d. 1. Etoposid 175 mg/m ² d. 1.-3.	11
VIM	Ifosfamid 1200mg/m ² d.1.-5. Metotrexat 30 mg/m ² d. 1a 5 Etoposid 90 mg/ m ² d. 1,3,5	10
BUCY 2	Busulfan 1mg/kg á 6h d. 1.-4 Cyklofosfamid 60mg/kg d. 5- 6.	14
BEP	Cisplatina 20 mg/m ² d. 1.-5. Etoposid 100 mg/m ² d. 1.-5. Bleomycin 30 mg/m ² d. 2,8,16	1
VIP	Cisplatina 20 mg/m ² d.1.-5. Etoposid 75 mg/m ² d. 1.-5. Ifosfamid 1200 mg/m ² d. 1.-5.	2
Cytarabin	2000-4000 mg/m ² d. 1.-4.	3
Metotrexat	500 - 1000 mg/m ² d. 1.	3
BEAM	BCNU 300 mg/m ² d.1. Etoposid 800-1200 mg/m ² d.2.-5. Cytarabin 800-1600 mg/m ² d.2.-5. Melfalan 140 mg/m ² d. 6.	1

Zhodnocení výsledného efektu tropisetronu v souvislosti s nevolností a zvracením vykazují následující tabulky (2 a 3). Z nežádoucích účinků tropisetronu při hodnocení tolerance byl sledován exantém u jednoho pacienta, u dvou bolesti hlavy a u jednoho nemocného průjem. Tyto nežádoucí vlivy jsou běžně vyjádřeny v průběhu aplikace cytostatik, v těchto případech však mohly být způsobeny tropisetronem, jelikož se jed-

Tabulka 2

Ovlivnění nevolnosti tropisetronem - počet pacientů (%)

nevolnost	časná 1. den (%)	pozdní 2.-6. den (%)
nepřítomná	74 (71)	68 (66)
mírná	18 (17)	15 (14)
střední	5 (5)	12 (11)
těžká	3 (3)	5 (5)

Tabulka 3

Ovlivnění zvracení tropisetronem - počet pacientů (%)

zvracení	časné 1. den(%)	pozdní 2.-6. den (%)
nepřítomné	83 (80)	71 (68)
1 - 4 epizody	12 (11)	21 (20)
5 a více epizod	5 (5)	8 (8)

Tabulka 4

Tropisetron v monoterapii a v kombinaci (T = tropisetron, DXM = dexametazon, A = alprazolam)

Antiemetikum	počet pacientů (%)	neúspěšná kontrola (%)
T 5 mg i.v.	59 (61)	5 (5)
T 5 mg i.v. + DXM 2 - 3 x denně 8 mg i.v.	21 (22)	2 (2)
T 5 mg i.v. + DXM 2 - 3 x denně 8 mg i.v.	16 (17)	1 (1)
+ A 1 - 2 mg denně		

nalo o nemocné s opakovaným léčebným režimem ve stejném složení a stejných dávkách, ale rozdílnou podporou antiemetikem při předchozím cyklu. Žádný z těchto nežádoucích účinků nebyl natolik vyjádřen, aby si vynutil vysazení léku. Proto můžeme hodnotit snášenlivost tropisetronu jako velmi dobrou u 92 (96,2 %) pacientů a jako dobrou u 4 (3,8 %) nemocných. Je nutné se zmínit o podávání tropisetronu v monoterapii a v kombinaci. Jelikož byli v souboru zařazeni pacienti, kteří již obdrželi předchozí cytostatickou léčbu, bylo částečně možné předvídat jejich reakci na léčiva s vysokou emetogenní potenci. Proto byl částí z nich aplikován ještě dexametazon 8 mg 2 - 3x denně i.v., ale i alprazolam v dávce 1 mg 2 x denně p. o. Ve stručném přehledu uvádíme monoterapii a kombinace antiemetik v závislosti na emezi pacientů zařazených v našem souboru. (Tabulka 4.)

Diskuze a závěr

Emetogenní efekt vysokodávkované chemoterapie je jedním z nejčastějších akutních nežádoucích účinků. Značná pozornost je v posledních letech věnována antagonistům 5-HT₃ receptorů, které, ač mají rozdílnou chemickou strukturu, receptorovo specifitu a farmakokinetický profil, disponují srovnatelným výsledným klinickým efektem (13). Tropisetron má krom selektivního působení i příznivé farmakokinetické vlastnosti rychlý nástup účinku, dobrou biologickou dostupnost i při perorálním podávání (95%) a dávka léčiva nevyžaduje redukci ani při renální či jaterní nedostatečnosti. V této studii jsme sledovali účinek tropisetronu u 96 nemocných, kteří byli léčeni vysoce emetogenní chemoterapií. Výskyt těžké emeze byl v cel-

skupině velmi malý, větší efekt vykazoval tropisetron při ovlivnění akutních dyspeptických příznaků tak, jak je tomu i u ostatních antagonistů 5-HT₃ receptorů. Uvedené výsledky mohou být ovlivněny předchozí léčbou nemocných a převahou mužského pohlaví, ve srovnání s ostatními studiemi, uveřejněnými v zahraniční literatuře, jsou však nepatrně lepší. K výhodám tropisetronu oproti standardní antiemetické léčbě patří jednorázová denní aplikace, ať již perorální či injekční.

První studie shrnující efekt tropisetronu v souvislosti s cisplatinou v dávce 70 - 80 mg/m² byly popsány již v roce 1992. V souboru 40 nemocných vykazovalo kompletní odpověď na tropisetron 73 % pacientů v průběhu prvního dne, během následujících dnů však nebyla zvládnuta pozdní emeze a část nemocných s úplnou odpovědí na emetogenní terapii poklesla na 37 % (5). V témže roce byla provedena podobná studie, bylo sledováno pouze akutní zvracení a 62 % pacientů reagovalo kompletně na různou emetogenní léčbu (5). V roce 1994 byla publikována práce provedená v Jeruzalémě, shrnující soubor 11 pacientů, kteří obdrželi přípravné režimy před transplantací kostní dřeně. 81 % pacientů reagovalo kompletní odpovědí na vysokodávkovanou silně emetogenní cytostatickou léčbu při aplikaci tropisetronu (14). The Nordic experience - multicentrická studie švédsko-dánsko-finská o 1051 pacientech vedená Sorbem shrnuje zkušenosti s tropisetronem v 15 severovýchodních onkologických centrech, konfrontuje jeho účinek s vysokodávkovaným metoklopramidem, hodnotí jej v monoterapii i v kombinaci se steroidy, rozebírá reakci onkologických nemocných při prvním i opakovaném setkání s protinádorovou terapií, hledá souvislosti mezi emetogenní cytostatikou a věkem, nádorovou diagnózou a individualitou každého jedince. Souhrnně lze uvést, že tropisetron v monoterapii se jeví efektivnější v časně fázi zvracení, tropisetron v kombinaci s dexametazonem vykazuje velmi dobrou odpověď jak v časně, tak pozdní fázi nevolnosti a zvracení. Pacienti léčení režimy bez cisplatin vykazují lepší odpověď na antiemetickou léčbu, než pacienti léčení cisplatinou (gynekologické nádory, nádory mléčné žlázy), kde se jedná převážně o ženy a je vyjádřen spolupodíl anticipace. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy a zácpa (15). V září 1995 byly v Luxembourg předneseny výsledky švýcarské multicentrické studie o 734 pacientech, kterým bylo podáno 2 514 onkologických proto-

kolů různé emetogenity a tropisetron jako prevence nevolnosti a zvracení. Ať se již jednalo o dětské pacienty, či dospělé, nově diagnostikované nebo předléčené, o skupinu s režimy mírně emetogenními i s vysokým potenciálem emetogenity, o hodnocení časného a pozdního zvracení, byla vždy nejčtenější skupina s kompletní kontrolou - 72 - 93% (16). Jednou z posledních aktuálních prací zabývajících se antiemetickými režimy je multicentrická bonnská randomizovaná třiramenná studie, která sleduje efekt tropisetronu v monoterapii první dva dny 5 mg i.v. a poté 10 mg p.o. Druhá větev vychází z podání výše uvedených dávek setronu s metoklopramidem a třetí s dexametazonem. Zatím nejefektivnější se jeví kombinace tropisetron + dexametazon, která vykazuje kompletní kontrolu 80 - 97 % (17). Nelze opomenout práce, které se zabývají srovnáním čtyř nejběžnějších setronových antiemetik, dolasetronu, granisetronu, ondansetronu a tropisetronu. Tuto problematiku se snaží ve své práci rozvést Roila, Ballatori a Tonato z italské Perugia. Autoři rozebírají 22 studií a snaží se interpretovat jejich výsledky. Při retrospektivní analýze narážejí na problémy s odlišným záměrem studií, na nedostatky vyplývající z různých velikých populací pacientů, různých aplikačních forem 5-HT₃ antagonistů podávaných nikoli v monoterapii, ale v kombinaci apod. Analýza 7 velkých dvojité slepých klinických studií ukazuje, že není rozdílu v efektivitě i snášenlivosti setronového antiemetika, jsou identické v prevenci nevolnosti a zvracení indukovaného cisplatinou, a proto není třeba jednotlivá farmaka upřednostňovat (18). Ve všech studiích je však určité procento pacientů, kde léčba antagonisty 5-HT₃ receptorů selhává. Určitou možnost, jak řešit tuto situaci, představuje preventivní podání antiemetických kombinací, zejména pak s vyššími dávkami kortikosteroidů, jejichž mechanismus účinku ještě není definitivně objasněn. Předpokládá se zcela odlišný řetězec jednotlivých patofyziologických reakcí, který by mohl potencovat antiemetický efekt 5-HT₃ antagonistů.

Z výsledků výše uvedených studií i z výsledků našich vyplývá, že tropisetron lze zařadit mezi účinná a dobře snášená antiemetika a lze jej bez zvláštních opatření podávat všem nemocným, kteří dostávají vysokodávkovanou protinádorovou chemoterapii. Prostý dávkovací program buď jediné injekce nebo jedné tobolky denně činí z tropisetronu ideální lék jak pro podpůrnou terapii v nemocnici, tak pro léčbu ambulantní.

Literatura :

1. KLENER, P.: Protinádorová chemoterapie, Praha: Galén, 1996, 240-264.
2. MAYER, J., VORLIČEK, J.: Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací kmenových krvetvorných buněk v komplexní léčbě zhoubných nádorů, Brno: Masarykova Univerzita, 1997, 13-18.
3. OŠOBA, D., ZEE, B., WARR, D. et al.: Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related quality of life. *Supp. Care Cancer*, 1997, 5, 307-313.
4. STRZONDALA, W.: Současné možnosti antiemetické terapie v onkologii. *Remedia*, 1994, 4, 320-330.
5. LEE, C. R., PLOSKER, G. L., McTAVISH, D.: Tropisetron: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential as an Antiemetic. *Drugs*, 1993, 46, 925-943.
6. HESKETH, P. J., GANDARA, D. R., HESKETH, A. M. et al.: Dose ranging evaluation of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron in patients receiving chemotherapy with doxorubicin or cyclophosphamide. *Supp. Care Cancer*, 1996, 4, 141-146.
7. AGURA, E. D., CLEVELAND BROWN, M. et al.: Antiemetic efficacy and pharmacokinetics of intravenous ondansetron infusion during chemotherapy conditioning for bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16, 213-222.
8. FRAKES, L. A., BREHM, T. L.: An all oral antiemetic regimen for patients undergoing high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20, 473-478.
9. MUNSTEDT, K., MILCH, W., SACHSSE, S. et al.: Subjective and Objective Parameters in the Evaluation of Treatment Success in Antiemetic Prophylaxis of Cancer Chemotherapy. *Onkologie*, 1997, 20, 54-59.
10. KLASTERSKY, J., SCHIMPF, S. C., SENN, H. J. et al.: *Handbook of Supportive Care in Cancer*, New York, Marcel Dekker, 1995, 99-123.
11. AAPRO, M. S.: 5-HT₃ Receptor Antagonists: an overview of their present status and future potential in cancer therapy-induced emesis. *Drugs*, 1991, 42, 551-568.
12. BLEIBERG, H., VAN BELLE, S., PARIDAENS, R. et al.: Compassionate use of a 5-HT₃-receptor antagonist, tropisetron in patients refractory to standard antiemetic treatment. *Drugs*, 1992, 43, 27-32.
13. MORROW, G. R., HICKOK, J. T., ROSENTHAL, S. N.: Comparisons of Ondansetron (Zofran), Granisetron (Kytrel), and Tropisetron (Navoban). *Cancer*, 1995, 75, 343-357.
14. OR, R., DRAKOS, P., NAGLER, A. et al.: The antiemetic efficacy and tolerability of tropisetron in patients conditioned with high-dose chemotherapy (with and without total body irradiation) prior to bone marrow transplantation. *Supp. Care Cancer*, 1994, 2, 245-248.
15. SORBE, B.: Tropisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: The Nordic experience. *Annals of Oncology*, 1993, 4, 39-42.
16. JOSS, R., SESSA, C. et al.: Tropisetron for treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting, results of a Swiss open multicenter study. *Supp. Care Cancer*, 1995, 3, 339.
17. DRECHSLER, S., BRUNTSCH, U. et al.: Comparison of three tropisetron containing antiemetic regimens in the prophylaxis of acute and delayed chemotherapy induced emesis and nausea. *Supp. Care Cancer*, 1997, 5, 387-395.
18. ROILA, F., BALLATORI, E., TONATO, M., DELFAVERO, A.: 5-HT₃ receptor antagonists: differences and similarities. *Cancer*, 1997, 33, 1364-70.