

NOWE OSIĄGNIĘCIA W TERAPII PRZECIWWYMIOTNEJ

mgr farm. Jolanta SUCHOCKA-STRYSKO

New Advances in Antiemetic Treatment

Streszczenie. Ostre i opóźnione indukowane chemioterapią nudności i wymioty pozostają jednym z najważniejszych objawów niepożądanych chemioterapii nowotworu. Od wczesnych lat 80-tych obserwujemy olbrzymie zmiany w praktyce klinicznej skutkujące redukcją efektów ubocznych i zachowaniem jakości życia pacjentów podczas leczenia. Również całkowita kontrola w okresie po chemioterapii zmaksymalizuje jakość życia pacjentów. Obecnie onkolodzy mają trzy klasy czynników zwalczających tę bardzo złożoną patologię angażującą więcej niż jeden mediator. Wszystkie bazujące na dowodach wytyczne, które uznają znaczenie prewencyjnego podawania antiemetyków zalecają profilaktykę antagonistami receptora 5-HT₃ w połączeniu ze sterydem i aprepitantem.

Słowa kluczowe: *antagoniści receptora 5-HT₃, antagoniści receptora NK-1, emeza, mdłości, wymioty.*

Summary. Acute and delayed chemotherapy – induced nausea and vomiting (CINV) remain one of the major adverse effects of cancer chemotherapy. Since the early 80s we have seen tremendous changes in clinical practice that have resulted in the reduction of side effects and the preservation of patients' quality of life during the treatment. Also total control during the post – chemotherapy period will maximise patients' quality of life. Nowadays oncologists have three classes of agents for fighting this very complex pathology involving more than one mediator. All evidence – based guidelines that recognise the importance of the preventive administration of antiemetics recommend prophylaxis with a 5-HT₃ – receptor antagonist in combination with a steroid and aprepitant.

Keywords: *5-HT₃ – receptor antagonists, NK-1 – receptor antagonists, emesis, nausea, vomiting.*

Ostre i przewlekłe, indukowane chemioterapią mdłości i wymioty (CINV) to jeden z głównych niekorzystnych efektów chemioterapii nowotworów. Od czasu opublikowania pierwszego artykułu na temat wzbudzonych chemioterapią efektów ubocznych we wczesnych latach 80. wciąż obserwujemy ogromne zmiany w praktyce klinicznej, owocujące ich redukcją i podtrzymywaniem jakości życia w trakcie leczenia. Dla porównania – percepcja pacjentów w dwóch różnych okresach czasowych (rok 1983 i 1995) jest zupełnie odmienna. W 1983 r. nie była w klinicznej praktyce dostępna rodzina tak zwanych setronów, antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ (granisetron, on-

dansetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron) dla ochrony przed CINV. Pacjenci wymiotowali, mieli nudności i tracili włosy – były to dla nich najbardziej dotkliwe efekty uboczne chemioterapii. W 1995 r. nastąpiła pewna zmiana w korelacji między mdłościami a wymiotami, co było spowodowane lepszym radzeniem, niejako zarządzaniem tymi objawami, ale wciąż odnotowywano wysoką wartość cierpienia u pacjentów.

Celem leczenia przeciwwymiotnego musi być zapobieganie mdłościom i wymiotom u każdego pacjenta. Całkowita kontrola takich objawów, jak brak mdłości i wymiotów, brak konieczności stosowania antiemetycznej

Celem leczenia przeciwwymiotnego musi być zapobieganie mdłościom i wymiotom u każdego pacjenta.



- medykacji ratowniczej w okresie po chemioterapii, będzie maksymalizować jakość życia pacjentów, włącznie z ich zdolnością do podtrzymywania normalnych, codziennych czynności w okresie po kuracji, przy minimalnych kosztach radzenia sobie. A zatem optymalna kontrola mdłości i emezy jest wyraźnie powiązana z widocznymi socjo – i farmakoeconomicznymi jak również klinicznymi korzyściami.

Występowanie, a więc i leczenie ostrego (dzień 1.) i opóźnionego (dzień 2. – 5.) CINV są ze sobą ściśle powiązane.

Występowanie, a więc i leczenie ostrego (dzień 1.) i opóźnionego (dzień 2. – 5.) CINV są ze sobą ściśle powiązane. Pacjenci, którzy nie wymiotują po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia leczenia, wykazują wysoki wskaźnik całkowitej ochrony przed opóźnioną emezą. Z drugiej strony niepowodzenie w tym okresie ma wysoką przewidywaną negatywną wartość opóźnionej emezy w ciągu tego samego cyklu. Ponadto pacjenci, którzy doświadczają opóźnionych objawów w trakcie inicjującego cyklu chemioterapii, są bardziej narażeni na nawracające opóźnione symptomy w trakcie kolejnych cykli, jak i na zredukowaną ochronę przeciwwymiotną w fazie ostrej w następnym cyklu.

Pomimo nowych osiągnięć, datujących się od 1995 roku, badanie ANCHOR opublikowane w roku 2003 demonstruje, że istnieje wciąż niespełniona potrzeba lepszej kontroli ostrej jak i opóźnionej emezy.

Pomimo nowych osiągnięć, datujących się od 1995 roku, badanie ANCHOR opublikowane w roku 2003 demonstruje, że istnieje wciąż niespełniona potrzeba lepszej kontroli ostrej jak i opóźnionej emezy. Pacjenci nadal zgłaszają lekarzom epizody mdłości i wymiotów w fazie ostrej i szczególnie w fazie opóźnionej. Leczenie CINV pozostaje więc jednym z najważniejszych wyzwań w tej grupie pacjentów.

W 2003 roku w laboratoriach MSD powstał lek należący do nowej klasy – aprepitant, pierwszy antagonist NK-1 współpracujący z substancją P o wiązanie z receptorem dla neurokiny. Aprepitant zapobiega ostrej i opóźnionej CINV, kojarzonej z wysoką i umiarkowaną emetogenną chemioterapią. Aprepitant powinien być podawany jako część terapii skojarzonej z antagonistą receptora serotoninowego 5-HT3 i deksametazonem przez pierwszy dzień, godzinę przed chemioterapią oraz z deksametazonem drugiego i trzeciego dnia.

Ostatnie badanie przeprowadzone na grupie 516 pacjentów otrzymujących cisplatynę w dawce większej lub równej 70 mg/m², których randomizowano albo postępowano zgodnie ze schematem: aprepitant, ondansetron, deksametazon pierwszego dnia, deksametazon drugiego, trzeciego i czwartego dnia, bądź zgodnie ze schematem kontrolnym: ondansetron, deksametazon w ciągu pierwszego do czwartego dnia, pokazuje, że w grupie aprepitantu odnotowano poprawę całkowitej odpowiedzi (brak wymiotów, brak konieczności wprowadzenia medykacji ratowniczej) w fazie ostrej (różnica 10% w stosunku do grupy kontrolnej) jak i w fazie opóźnionej (różnica 11% w stosunku do grupy postępującej zgodnie ze schematem kontrolnym).

Obecnie onkolodzy są wyposażeni w trzy klasy czynników do walki z tą towarzyszącą chemioterapii złożoną patologią, angażującą więcej niż jeden mediator. Schemat oparty na trzech lekach (antagonista NK-1, antagonist 5-HT3, kortykosteryd) jest wysoce efektywny i daje niewiele znaczących objawów niepożądanych, może więc być bezpiecznie stosowany w połączeniu.

Znaczenie prewencyjnego podawania antyemetyków wspomina się w różnych wytycznych („evidence-based”), również Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) czy National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i MASCC (międzynarodowe stowarzyszenie wspomagającej opieki w raku). Wszystkie te wytyczne zalecają profilaktykę antyemetyczną z udziałem antagonisty receptora 5-HT3, połączonego ze sterydem i aprepitantem u pacjentów otrzymujących chemioterapię od umiarkowanej do wysoce emetogennej. Wspomniane wytyczne podkreślają, że prewencja opóźnionych przewidywanych mdłości i wymiotów jest w przeważającym stopniu zależna od zapewnienia optymalnej kontroli objawów ostrych. U wszystkich pacjentów otrzymujących cisplatynę zaleca się podawanie kortykosterydu, antagonisty receptora 5-HT3 i aprepitantu w celu zapobiegania opóźnionym przewidywanym objawom CINV.

Z indukowanymi chemioterapią młodościami i wymiotami można kojarzyć wiele różnych rodzajów dodatkowych kosztów. Niektóre z nich to koszty opieki medycznej (antyemetyki, aparatura i urządzenia, czas lekarzy i pielęgniarek spędzony podczas zarządzania, panowania nad emezą i powiązaniymi z nią efektami niepożądanymi, koszty hospitalizacji), inne to te związane z pacjentem i jego rodziną (wydatki na leki, koszty dojazdu na odwiedzin, czas poświęcony przez krewnych lub opiekunów).

Istnieje wiele badań oceniających ekonomiczny wpływ różnych antyemetycznych schematów, lecz większość z nich dotyczy ery przed wprowadzeniem antagonistów receptora NK-1. Były one przeprowadzane głównie w kontekście prób klinicznych lub bazowały na danych zgromadzonych w trakcie tego typu badań. Zatem uzyskane wyniki nie muszą koniecznie odzwierciedlać tego, co mogłoby się wydarzyć w praktyce klinicznej. Dostępność selektywnych antagonistów NK-1 powinna pozwolić na lepszą kontrolę ostrej i opóźnionej emezy w trakcie wysoce i umiarkowanej emetogenicznej chemioterapii.

Obecnie mało wiadomo o ekonomicznym wpływie tej grupy leków i zależałoby to głównie od ich ceny w przyszłości. Wciąż bez odpowiedzi pozostaje wiele kwestii związanych z ekonomiczną oceną leczenia antyemetycznego, pewne oceny przeprowadzono dla prób klinicznych, co może nie przekładać się na praktykę kliniczną. Wiele prób porównuje pojedyncze antyemetyki, podczas gdy obecnie w praktyce są one stosowane często w skojarzeniu. Również kontrola ostrej i opóźnionej emezy powinna być studiowana oddzielnie, ponieważ strategia leczenia może być różna dla różnych faz emezy. W większości analiz ekonomicznych nie uwzględniono pośredniego wpływu emezy na opóźnienie czy konieczność redukcji dawki a nawet rezygnacji z chemioterapii, bądź zostały one słabo udokumentowane w literaturze.

(Na podst. artykułu „New Advances in Antiemetic Treatment” opublikowanego w „European Journal of Hospital Pharmacy Practice”, nr 13/2007).

Piśmiennictwo:

1. Mantovani G., Maccio A., Curreli L. et al.: *Comparison of oral 5-HT₃-receptor antagonists and low-dose oral metoclopramide plus i.m. dexamethasone for the prevention of delayed emesis in head and neck cancer patients receiving high-dose cisplatin*. *Oncol. Rep.* 1998 Jan.-Feb.; 5 (1):273-80.
2. *ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery*. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999 Apr 15; 56 (8): 729-64.
3. De Wit R., van den Berg H., Burghouts J. et al.: *Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles*. *Br J Cancer.* 1998 May;77(9):1487-91.
4. Grunberg S.M. et al.: *Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern anti-emetics: perception vs reality*. *Am. Cancer Society* 2004; published online 12 April 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
5. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al.: *Recommendations for the use of anti-emetics: evidence-based, clinical practice guidelines*. (*American Society of Clinical Oncology*. *J. Clin. Oncol.* 1999; Sep. 17(9):2971-94.
6. Kris M., Hesketh P.J., Somerfield M. et al.: *American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006*. *J. Clin. Oncol.* 2006 Jun. 20;24 (18):2932-47. Epub 2006 May 22.
7. 2006 – NCCN Guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV).
8. Antiemetic Subcommittee: *Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC): Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis – Results of the Perugia Consensus Conference, Update September 2006*.

Istnieje wiele badań oceniających ekonomiczny wpływ różnych antyemetycznych schematów, lecz większość z nich dotyczy ery przed wprowadzeniem antagonistów receptora NK-1.

Dostępność selektywnych antagonistów NK-1 powinna pozwolić na lepszą kontrolę ostrej i opóźnionej emezy w trakcie wysoce i umiarkowanej emetogenicznej chemioterapii.

FARMAPRESS

Piotr Sucharski nowym prezesem Torfarmu

11 grudnia br. Rada Nadzorcza Torfarm SA podjęła decyzję o powołaniu z dniem 1 stycznia 2009 r. Piotra Sucharskiego na stanowisko prezesa Zarządu Spółki. Dotychczas funkcję tę pełnił Kazimierz Herba, większościowy udziałowiec Spółki, który złożył rezygnację i planuje przejście do Rady Nadzorczej.

Piotr Sucharski jest związany ze spółką od 2001 roku. Odpowiadał za finanse spółki jako dyrektor ds. finansowych, a od marca 2005 roku jako członek Zarządu. W 2007 roku objął również funkcję dyrektora generalnego Torfarm SA.

Piotr Sucharski zastąpił na stanowisku prezesa Kazimierza Herbę, który kierował Spółką od 1990 roku czyli od czasu jej powołania. Kazimierz Herba, który jest założycielem Torfarmu i większościowym udziałowcem, złożył rezygnację z pełnienia funkcji prezesa zarządu, skuteczną z dniem 1 stycznia 2009 r. oraz zdecydował o przejściu do Rady Nadzorczej i skoncentrowaniu się na bardziej strategicznym, a nie jak dotychczas, operacyjnym zarządzaniu Grupą Kapitałową Torfarm.