

A KEMOTERÁPIA OKOZTA HÁNYÁS CSILLAPÍTÁSA

Tóth Judit, Szántó János

Debreceni Egyetem OEC, Onkológiai Tanszék, Debrecen

A kemoterápia kiváltotta hányinger és hányás a daganatellenes kezelés leggyakoribb mellékhatása. A különböző terápiás ajánlások (MASCC, NCCN, ESMO és ASCO) a hányás kivédését a kemoterápia potenciális emetogén mellékhatása és a hányás típusa alapján határozzák meg. A kemoterápiás szerek emetogénitásuk szerint négy csoportba sorolhatók: a magas, közepes, alacsony és minimális erősségű hányást kiváltó szerek. A szteroidok, a dexametazon, a metoklopramid, a kannabinoidok, a benzodiazepinek, az 5-HT₃-receptor blokkolók (ondansetron, granisetron, tropisetron) és egy új antiemetikus hatású csoport tagjai, a neurokinin-1 antagonisták képesek kivédeni az anticipátoros, az akut és a késleltetett hányást. A cikk az „evidenciákon alapuló” ajánlásokat tekinti át az antiemetikumok optimális alkalmazása tekintetében. Magyar Onkológia 52: 391–394, 2008

Közlésre érkezett:
2008. november 4.

Elfogadva:
2008. november 20.

Levelezési cím:
Tóth Judit, Szántó János
DE OEC Onkológiai
Tanszék
4032 Debrecen
Nagyerdei krt. 98.
Telefon: (06-52) 416-840
Fax: (06-52) 416-840
E-mail: szantoj@dote.hu

Kulcsszavak: kemoterápia kiváltotta hányinger és hányás, 5-HT₃-receptor blokkolók

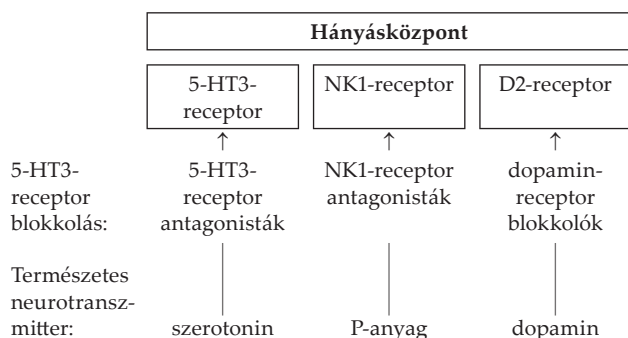
Chemotherapy-induced vomiting and nausea is the most common adverse event of anticancer therapy. In different guide-lines (MASCC, NCCN, ESMO and ASCO) antiemetic prophylaxis is directed toward the emetogenic potential of the chemotherapy and the type of vomiting and nausea. Chemotherapeutic agents are classified into four emetic risk groups: high, moderate, low, and minimal. Steroids, dexamethasone, metoclopramide, cannabinoids, benzodiazepines, 5-HT₃ receptor antagonists (ondansetron, granisetron, tropisetron) and a new group of antiemetics, the neurokinin1 receptor antagonists are used to prevent anticipatory, acute and delayed vomiting and nausea. This paper examines evidence-based recommendations for optimal use of antiemetics. Tóth J, Szántó J. Prophylaxis of chemotherapy-induced vomiting and nausea. Hungarian Oncology 52: 391–394, 2008

Keywords: chemotherapy-induced vomiting and nausea, 5-HT₃ receptor antagonists

BEVEZETÉS

Az előrehaladott daganatban szenvedő beteg esetében számos tényező okoz hányingert, hányást. Általában egynél több tényező váltja ki e kellemetlen jelenséget. Így például a gyomor irritációja, a

máj megnagyobbodása, az anyagcsere metabolikus egyensúlyának megváltozása, infekció, gyógyszeres vagy sugárkezelés, illetve az agyi nyomás megváltozása is okozhat hányást. A felsorolt tényezők közül nem kétséges, hogy leggyakrabban a kemoterápia alkalmazása vezet e túrhetetlen mellékhatáshoz (1). Az agy hányásközpontja neurotranszmitterek közvetítésével aktiválódik, melyek közül a szerotonin, a dopamin és a P-anyag mediálta hányinger, hányás befolyásolható gyógyszeresen (2) (1. ábra).



1. ábra. A hányásközpont aktiválódásában szerepet játszó receptorok, természetes neurotranszmittereik és gyógyszeres blokkolásuk

ANTIEMETIKUMOK

Az antiemetikus terápia az elmúlt években jelentősen fejlődött. A gyógyszereket hatékonyságuk alapján alapvetően két csoportba sorolhatjuk: magas és alacsony terápiás hatékonyságú hányáscsillapítók (3).

Magas hatékonyságú antiemetikumok

5-HT₃-receptor antagonisták. A leggyakrabban használt 5-HT₃-receptor gátlók az ondansetron, a granisetron, tropisetron és a dolasetron. Jordan és mtsai 2007-ben közzölték azt a meta-analízist, ahol ciszplatin-alapú és ciszplatin nem tartalmazó kemoterápiák mellett hasonlították össze e szerek hatékonyságát. A következtetések megerősítik bennünket abban, hogy mind a négy gyógyszer megfelelő hatékonyságot mutat az akut mellékhatások csökkentésére, bár tanácsos figyelembe venni mind a kemoterápiás kombinációt, mind a dózisémlés lehetőségét. Granisetron dózisémlése nem szükséges erősen emetogén kezeléseknél. Ondansetron alkalmazásánál lehetőségünk van a hányás rizikójának megfelelően 8–24–32 mg alkalmazására, így esetleg fokozhatjuk a gyógyszer hatékonyságát, ezzel párhuzamosan minimalizálhatjuk a mellékhatásokat. Attól függően, hogy milyen erős és stabil a gyógyszer receptorhoz kötődése, a késleltetett hányás kivédésére a 2–3. napon is szükséges lehet az antiemetikum alkalmazása (4).

Neurokinin-1-receptor antagonisták. Az FDA 2003-ban törzskönyvezte az aprepitant hatóanyagtartalmú készítményt az erős emetogén hatással bíró ciszplatin tartalmú kemoterápiák esetén dexametazon és ondansetron mellett akut és késői hányás kivédésére (5).

Kortikoszteroidok. A gyógyszerek hatásmechanizmusa a mai napig nem ismert, de mind az erősen, mind a közepesen emetogén kemoterápiák során alkalmazhatjuk preventíven a dexametazont vagy a metilprednizolont az előző két gyógyszercsoport mellé. Gyakran önállóan, vagy alacsonyabb hatékonyságú antiemetikummal kombinációban elégségesnek bizonyulnak minimális vagy enyhe emetogén kezeléseknél (6).

Alacsony hatékonyságú antiemetikumok

Az 1970-es években megjelent metoklopramid elsősorban dopaminerg receptorok gátlásával ható szer. A betegek 39–64%-ában biztosított megfelelő hatékonyságot, azonban képes részlegesen az 5-HT₃-receptorokat is blokkolni (7). A benzodiazepinek közül a lorazepam bizonyult hatékonynak elsősorban anticipátoros hányás esetén, de szedatív mellékhatása, ill. kis hatásfoka miatt kiterjedten nem alkalmazzuk (8). A butirofenonok, a haloperidol és droperidol hatásukat szintén elsősorban a szedáció keresztül fejtik ki (9). A szintetikus kannabinoidok, mint a nabilone és a dronabinol közepes és alacsony emetogén szerek mellett bizonyították hatékonyságukat (10).

A HÁNYÁS IDŐBELI MEGJELENÉSE

A gyógyszeres kezelés kiváltotta hányás időbeli megjelenése alapján három kategóriát állíthatunk fel: akut, késői és anticipátoros (megelőlegezett) forma. Az akut

hányinger, hányás általában a kemoterápia beadása után 1–2 órával kezdődik és 24 órán belül lezárul. A késleltetett hányás a citosztatikum beadását követően 24 órával, vagy azon túl jelentkeznek, de nem ritkán 4–5 nappal később, lényeges beharangozó tünetek nélkül lép fel. Mivel a betegek rendszerint már nem tartózkodnak a kórházban, a szövődmények súlyosabbak lehetnek, mint akut esetben. A kínzó, nagy folyadékvesztéssel járó hányás akár a keringés összeomlásához, jelentős vérnyomáseséshez, shockhoz vezethet. A késleltetett hányás patomechanizmusa különbözik az akut hányásétól. Feltehetően több neurotranszmitter is szerepet játszhat, döntően nem szerotoninhoz kötött, így a szerotoninantagonisták e kórformában nem igazán hatékonyak. Az utóbbi években kifejlesztett neurokinin-1-receptor antagonisták, melyek a P-anyagot gátolják, illetve a továbbfejlesztett 5-HT₃-receptor antagonisták, pl. a palanosetron hosszabb receptorkötődése miatt biztosít további terápiás lehetőséget ebben a nehezen kezelhető formában (3).

Az anticipátoros, megelőlegezett hányás szerencsére a hatékony antiemetikus terápiák mellett jóval ritkább, de amennyiben kialakul, meglehetősen nehéz kezelni. Kialakulásában nem kétséges, hogy feltételes reflexek játszanak szerepet (11). E kóros reflexek fixálódásának kivédése a preventív szemléleten múlik. Kezelésében a benzodiazepineken kívül pszichoterápiás módszerek javasoltak (12).

A KEMOTERÁPIÁS SZEREK EMETOGÉN MELLÉKHATÁSA

A kemoterápia okozta hányinger, hányás nagysága részben a beteg-jellemzőktől, részben az alkalmazott kemoterápiától függ (3) (1. táblázat).

A KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

Az újabb kemoterápiák, egyéb daganatellenes szerek megjelenése újra és újra átértékelteti a szupportív terápia gyakorlatát. Nagyobb dózisban, hosszabb ideig kezelünk, eddig nem használt szereket, kombinációkat alkalmazunk. A beteg életminőségét, a kezelés során történő együttműködését jelentősen meghatározza, sikerül-e kezelni a hányás, hányinger kínzó tüneteit.

A terápiás ajánlások részletesen elemzik és tanácsot adnak a hányás különböző típusainak kezelésére. Az ASCO (American Society of Clinical Oncology) (12), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (13), ESMO (European Society for Medical Oncology) (14) és MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) (15) guideline-ok részletes leírását a cikk nem vállalhatja, viszont a teljesség igénye nélkül, elsősorban az ESMO irányvonalaira támaszkodva megkísérülünk rövid áttekintést adni a terápiás lehetőségekről (2. táblázat).

1. táblázat. A különböző daganatellenes szerek emetogén mellékhatásának erőssége

Szint	I. szint	II. szint	III. szint	IV. szint
Rizikó mértéke	Minimális rizikó <10%	Alacsony rizikó 10–30%	Közepes rizikó 31–90%	Magas rizikó >90%
Gyógyszerek	Bevacizumab Bleomycin Busulfan Vinca-alkaloidák	Bortezomid Cetuximab Docetaxel Etopozid Fluorouracil Gemcitabine Ixabepilone Lapatinib Methotrexat Mitomycin Paclitaxel Pemetrexed Temsirolimus Topotecan Trastuzumab Capecitabine	Carboplatin Cyclophosphamid Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamid Irinotecan Oxaliplatin Temozolomide	Carmustin Cisplatin Dacarbazin Streptozocin

2. táblázat. Kemoterápia okozta hányás gyógyszeres csillapítása

	Terápia emetogén tulajdonsága	Gyógyszeres ajánlás
Akut hányinger, hányás	Erős	5-HT3-receptor blokkoló + kortikoszteroid + aprepitant
	Közepes	5-HT3-receptor blokkoló + kortikoszteroid + aprepitant
	Gyenge	Egyénileg választható, pl. kortikoszteroid
	Minimális	Nincs rutinszerűen profilaxis
Késői hányinger, hányás	Erős	Kortikoszteroid + aprepitant
	Közepes	Anthracycline + cyclophosphamide (AC)
		Dexametazon + aprepitant
	Nem AC-kemoterápia	Kortikoszteroid vagy 5-HT3-receptor blokkoló
	Gyenge	Nincs rutinszerűen profilaxis
	Minimális	Nincs rutinszerűen profilaxis
Anticipátoros hányinger, hányás		Benzodiazepinek, mint pl. lorazepam, pszichoterápia
Refrakter hányinger, hányás		5-HT3-receptor blokkoló + kortikoszteroid + dopamin-antagonista

A hányáscsillapító kezelésre vonatkozó, jelenlegi iránymutatások kombinált kezelés összetevőiként változatlanul alapszerként javasolják 5-HT3-receptor blokkolókat (ondansetron, granisetron, tropisetron) adását közepesen és erősen emetogén kemoterápia során. Platina-alapú kezeléseknél neurokinin-1-receptor antagonisták (aprepitant) kiegészítés mellett jobb eredmény érhető el. Pontosan ismerve a hányás típusát, kortikoszteroid, benzodiazepin vagy dopaminantagonista teheti teljesé a hányáscsillapítást.

ÖSSZEFOGLALÁS

A daganatellenes kezelések során kialakuló hányinger, hányás meghatározza a betegek életminőségét. Kezelésére annak erősségétől függően az 5-HT3-receptor blokkolókat, a dopaminantagonistákat, a neurokinin-1-receptor antagonistákat és a kortikoszteroidok rendelkezésünkre állnak. Szükség esetén a kezelés kiegészíthető benzodiazepinokkal, butirofenonokkal, kannabinoidokkal is.

A gyógyszeres terápia emetogén tulajdonságához, a beteg érzékenységéhez egyénileg adaptált szupportív kezelés biztosítja a legjobb eredményt, mellyel ezt a kellemetlen mellékhatást minimálisra tudjuk csökkenteni.

IRODALOM

1. Coates A, Abraham S, Kaye SB, et al. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19:203–208, 1983
2. Hesketh PJ, van Belle S, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 39:1074–1080, 2003
3. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358:2482–2494, 2008
4. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 15:1023–1033, 2007
5. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patient receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 21:4112–4119, 2003
6. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 18:3409–3422, 2000
7. Kris MG, Tyson LB, Gralla RJ, et al. Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramine. *N Engl J Med* 309:433–437, 1983
8. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC, et al. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnesic, and anxiolytic effects. *J Clin Oncol* 3:864–869, 1985
9. Grosseman B, Lessin L S, Cohen P. Droperidol prevents nausea and vomiting from cis-platinum. *N Engl J Med* 301:47, 1979
10. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323:16–21, 2001
11. Morrow GR. Prevalence and correlates of anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy patients. *J Natl Cancer Inst* 68:585–588, 1982
12. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 24:2932–2947, 2006
13. NCCN: Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. v.3. 2008
14. Herrstedt J, Roila H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO, Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 19(Suppl. 2):110–112, 2008
15. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 5:32–43, 2008