

Aprepitant

Šárka Kozáková, Roman Goněc
Masarykův onkologický ústav, Ústavní lékárna, Brno

Aprepitant, antagonist neurokininových NK1 receptorů, je indikován k prevenci akutní a oddálené nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce nebo středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. Chemoterapie indukuje nevolnost a zvracení prostřednictvím periferních mechanismů, které se spouštějí během prvního dne a v nichž hrají hlavní roli serotoninové receptory, a také prostřednictvím centrálních mechanismů, které se spouštějí během následujících dnů a v nichž jsou klíčové neurokininové receptory. Kombinace aprepitantu s kortikosteroidem a antagonistou 5-HT3 receptoru v klinických studiích vykazovala lepší celkovou odpověď než kombinace kortikosteroidu a antagonisty 5-HT3 receptoru. Nežádoucí účinky aprepitantu jsou srovnatelné s ostatními antiemetiky používanými v této indikaci.

Klíčová slova: aprepitant, neurokininový receptor, antiemeze, chemoterapie.

Aprepitant

An antagonist of neurokinine NK1 receptors, aprepitant is indicated for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in adults related to moderate or high emetic risk anti-cancer chemotherapy. Chemotherapy induces nausea and vomiting by the means of peripheral mechanisms that start in the course of day 1 and in which 5-HT3 receptors play the major role, as well as by the means of central mechanisms that are triggered in the course of following days and in which neurokinine receptors are crucial. In clinical studies, the combination of aprepitant, a corticosteroid, and a 5-HT3 antagonist proved to lead to better overall response than the mere combination of a corticosteroid and a 5-HT3 antagonist. Adverse effects of aprepitant are similar to other antiemetics used in this indication.

Key words: aprepitant, neurokinine receptor, antiemesis, chemotherapy.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 152–154

Charakteristika

Aprepitant je antagonist neurokininových receptorů 1 (NK₁ receptorů). Je dostupný v perorální lékové formě jako Emend® 125 a 80 mg. Jeho indikací je prevence akutní a oddálené nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou terapií na bázi cisplatiny nebo středně emetogenní protinádorovou chemoterapií (1). Proléčivo aprepitantu, fosaprepitant, určený pro injekční podání, je v ČR registrován, ale nemá stanovenou úhradu a není běžně dostupný.

Chemoterapií indukované zvracení

K chemoterapií indukovaným nevolnost a zvracení (CINV) dochází díky působení centrálních i periferních mechanismů. Při centrálním mechanismu podráždí cytostatika v mozku tzv. chemoreceptorovou spouštěcí zónu, z níž se uvolní neurotransmitery, které podráždí vlastní centrum pro zvracení umístěné v mozkovém kmeni. Při periferním mechanismu cytostatika podráždí nebo poškodí sliznice trávicího traktu, z nichž se uvolní neurotransmitery, které prostřednictvím vagového systému podráždí centrum pro zvracení (2). Zatímco při akutním CINV (do 24 hodin po chemoterapii) hrají roli serotoninové (5-HT₃) receptory a periferní mechanismus, při oddáleném CINV (do 120 hodin po chemoterapii) jsou důležitá vazebná místa pro látku P

na NK₁ receptorech, které se nachází hlavně v mozku (3).

Podle doporučení mezinárodních onkologických organizací se cytostatika dělí do čtyř tříd podle toho, jaké je při jejich podávání riziko zvracení. V případě kombinované terapie je nutné přihlédnout k cytostatiku s nejvyšším rizikem. Podle doporučení NCCN (4) jsou cytostatika rozdělena podle tabulky 1.

Ostatní v ČR registrovaná cytostatika a cytostatika v nižších dávkách než uvedených v tabulce 1 patří do skupiny s minimálním rizikem zvracení (< 10%). Obdobné seznamy vydávají ve svých doporučeních i další organizace jako ASCO (5) nebo ESMO (6).

Aprepitant je v současné době doporučován mezinárodními organizacemi jako součást premedikace režimů pro všechny pacienty léčené

Tabulka 1. Rozdělení cytostatika podle doporučení NCCN

Riziko zvracení	Léčiva		
Vysoké (> 90%)	Cisplatina > 50 mg/m ²	Cyklofosfamid > 1,5 g/m ²	Dakarbazin
	Karmustin > 250 mg/m ²	Streptozocin	AC kombinace
Střední (30–90%)	Aldesleukin 12–15 MIU/m ²	Amifostin > 300 mg/m ²	Azacitidin
	Bendamustin	Busulfan > 4 mg/den	Carboplatin
	Carmustin < 250 mg/m ²	Cisplatin < 50 mg/m ²	Cyklofosfamid < 1,5 g/m ²
	Cyklofosfamid (p. o.)	Cytarabin > 1 g/m ²	Daktinomycin
	Doxorubicin	Epirubicin	Idarubicin
	Ifosfamid	Imatinib (p. o.)	Irinotekan
	Lomustin (p. o.)	Melfalan	Metotrexát > 250 mg/m ²
	Oxaliplatin > 75 mg/m ²	Oxid arsenitý	Temozolomid (p. o.)
	Vinorelbin (p. o.)		
Nízké (10–30%)	Amifostin < 300 mg/m ²	Bexaroten	Cytarabin < 1 g/m ²
	Docetaxel	Doxorubicin liposomální	Fludarabin (p. o.)
	5-fluorouracil	Gemcitabin	Ixabepilon
	Kapcitabin	Metotrexát 50–250 mg/m ²	Mitomycin
	Mitoxantron	Nilotinib	Paklitaxel
	Pemetrexed	Topotekan	

vysoce emetogenní chemoterapií a chemoterapií na bázi antracyklinu a cyklofosfamidu (AC) podle tabulky 2 (4, 5, 6, 15, 16).

Klinické studie

Aprepitant byl nejprve klinicky testován jako antiemetikum pro režimy s vysokými dávkami cisplatiny (7). Pacienti byli rozděleni do dvou ramen, léčba v nich probíhala podle tabulky 3.

Hlavním kritériem při hodnocení byla kompletní odpověď, tzn. že pacient nezvracel a ani nemusel použít záchrannou medikaci. Rameno s aprepitantem vykazovalo lepší kompletní odpověď (72 % proti 61 %, $p = 0,003$) a odpověď byla lepší i zvláště pro akutní fázi (88 % proti 79 %, $p = 0,005$) a oddálenou fázi (79 % proti 64 %, $p < 0,001$). Podobný design měla studie prováděná v Severní Americe, Evropě a na Dálném Východě (8), u které byly i podobné výsledky: kompletní odpověď (72,7 % proti 52,3 %, $p < 0,01$), akutní fáze (89,2 % proti 78,1 %, $p < 0,01$), oddálená fáze (75,4 % proti 55,8 %, $p < 0,01$). Data z těchto dvou studií jsou k dispozici i v souhrnu (9). Obdobná studie proběhla i v Latinské Americe (10) a výsledky pro tamější populaci také ukazují lepší výsledky v rameni s aprepitantem: kompletní odpověď (62,7 % proti 43,3 %, $p < 0,001$), akutní fáze (82,8 % proti 62,4 %, $p < 0,001$), oddálená fáze (67,7 % proti 46,8 %, $p < 0,001$).

Výhodnost použití aprepitantu při chemoterapii kombinované z cyklofosfamidu a doxorubicinu nebo epirubicinu při léčbě karcinomu prsu prokázala klinická studie na 866 pacientech a pacientkách (11). Léčba v jednotlivých ramenech probíhala podle tabulky 4.

Kompletní odpověď na léčbu byla vyšší v rameni s aprepitantem (50,8 % proti 42,5 %; $p < 0,015$). Více pacientek také zaznamenalo minimální nebo žádný dopad CINV na svůj běžný život (63,5 % proti 55,6 %; $p < 0,019$).

Výhodnost použití aprepitantu při chemoterapii cytostatiky se středním rizikem zvracení byla prokázána klinickou studií na 848 pacientech s různými onkologickými diagnózami (12). Léčba v jednotlivých ramenech probíhala stejně jako u předešlé studie (tabulka 3). Kompletní odpověď na léčbu byla vyšší v rameni s aprepitantem pro akutní i oddálený CINV.

Farmakodynamické vlastnosti

Aprepitant je vysoce selektivní antagonist a s vysokou afinitou pro NK₁ receptory. Nevykazuje skoro žádnou aktivitu vůči serotoninovým, dopaminovým a kortikosteroidovým receptorům.

Farmakokinetické vlastnosti

Při doporučeném dávkování (125 mg první den, 80 mg druhý i třetí den) činí čas dosažení maximální plazmatické koncentrace T_{max} asi 4 hodiny a maximální plazmatická koncentrace c_{max} pro první den je 1,5 µg/ml. Plocha pod křivkou pro první den AUC_{0-24h} je 19,5 µg h/ml a steady state distribuční objem je 66 l. Aprepitant se metabolizuje pomocí cytochromu CYP3A4 a jeho metabolity se vylučují močí s eliminačním poločasem 9–13 h.

Dávkování

Aprepitant se podává jako součást premedikace zahrnující kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃ receptorů. Doporučená dávka aprepitantu je 125 mg jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie první den a 80 mg jednou denně druhý a třetí den. Je možné použít např. kombinace ověřené klinickými studiemi a uvedené v tabulkách 2 a 3.

Nežádoucí účinky

K častým nežádoucím účinkům (výskyt u 1–10 % léčených) patří zvýšená hladina alaninaminotransferázy, bolest hlavy, závrať, škytávka, zácpa, průjem, dyspepsie, anorexie a únava. Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích neměly většinou velkou intenzitu a nebyly důvodem k přerušení léčby. Ve srovnání s kontrolní skupinou měly signifikantně vyšší výskyt únava a průjem.

Tabulka 2. Podávání aprepitantu podle doporučení onkologických organizací

		Režim premedikací zahrnující aprepitant				
Typ chemoterapie		ASCO	NCCN	ONS	MASCC	ESMO
Vysoce emetogenní		✓	✓	✓	✓	✓
	AC režimy	✓	✓	✓	✓	✓
Středně emetogenní			✓	✓		
	Vybraní pacienti s dalšími režimy		✓	✓		

Tabulka 3. Rozdělení léčby pro pacienty

	Skupina 1	Skupina 2
Den 1	Aprepitant 125 mg, ondansetron 32 mg, dexametazon 12 mg (vše před terapií)	Ondansetron 32 mg, dexametazon 20 mg (vše před terapií)
Den 2	Aprepitant 80 mg, dexametazon 8 mg	Dexametazon 8 mg 2× denně
Den 3	Aprepitant 80 mg, dexametazon 8 mg	Dexametazon 8 mg 2× denně
Den 4	Dexametazon 8 mg	Dexametazon 8 mg 2× denně

Tabulka 4. Léčba v jednotlivých ramenech

	Skupina 1	Skupina 2
Den 1	Aprepitant 125 mg, ondansetron 8 mg, dexametazon 12 mg (vše před terapií) Ondansetron 8 mg (po 8 hodinách)	Ondansetron 8 mg, dexametazon 20 mg (vše před terapií) Ondansetron 8 mg (po 8 hodinách)
Den 2	Aprepitant 80 mg	Ondansetron 8 mg 2× denně
Den 3	Aprepitant 80 mg	Ondansetron 8 mg 2× denně

Kontraindikace

Aprepitant je kontraindikován v případě přecitlivělosti na účinnou látku nebo pomocné látky obsažené v přípravku. Aprepitant by neměl být podáván dětem a mladistvým, během těhotenství a kojení a také pacientům s poškozenou funkcí jater, poněvadž pro tyto situace neexistuje dostatek informací o jeho bezpečnosti.

Interakce

Během léčby aprepitantem je inhibován cytochrom CYP3A4, jenž je aprepitantem navíc i indukován. Opatrnosti je proto třeba při současném podávání s látkami s úzkou terapeutickou šíří metabolizovanými tímto systémem, jako jsou u onkologických pacientů např. sirolimus, everolimus, fentanyl, vinorelbin (perorální podání). Aprepitant také může významně snížit plazmatické koncentrace ethinylestradiolu a norethisteronu, proto je při jeho podávání nutné používat paralelně i další způsoby antikoncepce. Účinnost aprepitantu silně snižují silné induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin a fenobarbital. S opatrností je nutné přistupovat k současnému podávání inhibitorů CYP3A4, jako jsou itakonazol nebo klaritromycin, které mohou zvýšit plazmatické hladiny aprepitantu. Protože bylo zaznamenáno několik případů, kdy při současném podávání s aprepitantem působil ifosfamid neurotoxicky, je třeba v případě takové kombinace pacienta pečlivě sledovat (17).

Při podávání aprepitantu je nutné snížit dávku perorálně podávaných kortikosteroidů o cca 50 %, protože aprepitant zvyšuje jejich plazmatickou hladinu. U intravenózně podávaného methylprednisolonu postačí redukce dávky o 25 %.

Klinické studie prokázaly, že podávání aprepitantu nemá žádný vliv na plazmatické hladiny souběžně podávaného ondansetronu (i. v.), granisetronu (p. o.), (13) nebo palonosetronu (14).

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku EMEND. Aktualizace z 12. 1. 2010.
2. Berger AM, Clark-Snow RA. In: DeVita VT jr., et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology (7th ed). Lippincott Williams and Wilkins. 2005: 2515–2523.
3. Hesketh PJ, et al. Eur J Cancer. 2003; 39(8): 1074–1080.
4. National Comprehensive Cancer Network: Practice Guidelines in Oncology, version 3. 2009: Antiemesis.
5. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. JCO, Vol 24, No 18.
6. Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Recommendations for prophylaxis. Ann Oncol 19, 2008; (Suppl 2): ii110–ii112.
7. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim H-K, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. Annals of Oncology. doi: 10.1093/annonc/mdl019.
8. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Iannu J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 22 (Nov 15), 2003 DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095.
9. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Roila F, de Wit R, Carides AD, Taylor A, Evans JK, Horgan KJ. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. European Journal of Cancer. 2005; 41: 1278–1285.
10. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F. Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Cancer. 2003; 97(12): 3090–3098.
11. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobierandan F. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. JCO. 2005; 23: 12.
12. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll H-J. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. Support Care Cancer. DOI 10.1007/s00520-009-0680-9.
13. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orłowski LH, Panebianco D, Hesney M, Petty KJ, Goldberg MR, Gail Murphy M, Gottesdiener KM, Hustad CM, Lates C, Kraft WK, Van Buren S, Waldman SA, Greenberg HE. Effects of Aprepitant on the Pharmacokinetics of Ondansetron and Granisetron in Healthy Subjects. Clinical Therapeutics, 2003; 25(5): 1407–1419.
14. Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT. Jr. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. Current Medical Research & Opinion. 2005; 21(4): 595–601.
15. Multinational Association of Supportive Care in Cancer – Antiemetic Guidelines (Update March 2008).
16. Oncology Nursing Society: Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Recommended for Practice. Information leaflet. ONS 2006.
17. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. J Oncol Pharm Pract 2008; 14(3): 157–162.

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA

Masarykův onkologický ústav,
Ústavní lékárna
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
kozakova@mou.cz