

Medikamentel behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

Overlæge Jørn Herrstedt

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

Resume

Kvalme og opkastning anses af patienterne for at være to af de værste bivirkninger i forbindelse med kemoterapi. I denne oversigtsartikel vurderes udviklingen af antiemetika de seneste 12 år med fokus på neurokinin (NK)₁-receptorantagonisten, aprepitant, og den nye serotonin (5-HT)₃-receptorantagonist, palonosetron. Evidensbaserede anbefalinger for profylakse af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning gives. Antiemetika er effektive til forebyggelse af opkastninger, men har mindre effekt på kvalme. Undersøgelser med potentielle nye antiemetika såsom olanzapin og ghrelin afventes derfor med spænding.

Trods markant forbedring i behandlingen af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, anser patienterne disse bivirkninger for at være de værste i forbindelse med kemoterapi [1]. Emnet er senest beskrevet i Ugeskriftet i 1994 [2]. Her gennemgås den betydelige udvikling, der har fundet sted siden da.

Metode

Søgning i PubMed (*serotonin antagonist, ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron, neurokinin antagonist, aprepitant, corticosteroids, dexamethasone, methylprednisolone, dopamine antagonist, metopimazine, metoclopramide, domperidone, haloperidol*) og (*nausea or vomiting*). Kun randomiserede undersøgelser og oversigtsartikler vedrørende evidensbaserede kliniske retningslinjer er vægtet.

Patofysiologi

De vigtigste transmittorer for kemoterapiinduceret kvalme og opkastning er serotonin, substans P og dopamin. Virkningen af antiemetika skyldes antagonisme af f.eks. serotonin (5-HT)₃-, neurokinin (NK)₁- og dopamin (D)₂-receptorer. Udvikling af nye antiemetika har ført til revurdering af patofysiologien, og man taler i dag om den serotonininsensitive fase (0-8-16 timer), den substans P-sensitive fase (8-120 timer), den dopaminsensitive fase (12-120 timer) og den steroid-sensitive fase (0-120 timer) efter start af kemoterapi [3, 4]. Ved hjælp af positronemissionstomografi er det muligt at beregne den plasmakoncentration af et antiemetikum, der medfører binding af det optimale antal receptorer i forhold til effekt [5].

Evidensbaserede kliniske retningslinjer

Flere videnskabelige selskaber har udarbejdet kliniske retningslinjer for behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning [6-9]. De mest omfattende er udgivet af Multinational Association of Supportive Care in Cancer [6, 7] og af American Society of Clinical Oncology [8], mens European Society for Medical Oncology har udgivet Minimum Clinical Recommendations [9].

Faktorer af betydning for kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

Kemoterapiinduceret kvalme og opkastning inddeles i akut-, sen- og forventningskvalme og opkastning, der opstår i første døgn, i dagene efter og i dagene før kemoterapi [2]. En række faktorer influerer på risikoen for kemoterapiinduceret kvalme og opkastning.

Patientrelaterede faktorer

De stærkeste er køn (kvinder er mere disponerede end mænd), alder (yngre er mere disponerede end ældre) og tidligere kemoterapi med opkastning. Patienter med et stort alkoholforbrug har mindre risiko end patienter med et lille alkoholforbrug [2].

Cytostatikas emetogene potentiale

Cytostatikas emetogene potentiale afhænger af cytostatikum og dosis samt af, om der anvendes stoffer i kombination. Der er lavet talrige graderinger af cytostatikas emetogene potentiale. Fælles for dem er, at de kun siger noget om risikoen for at kaste op, kun vurderer første serie kemoterapi, og at det emetogene potentiale kun angives for enkelte stoffer, ikke for kombinationer. **Tabel 1** angiver det emetogene potentiale for de hyppigst anvendte cytostatika.

Faktaboks

Kvalme og opkastning anses af patienterne for at være to af de værste bivirkninger i forbindelse med kemoterapi

Kvalme er i dag et langt større problem end opkastninger

Der gives evidensbaserede rekommandationer for antiemetisk profylakse

Potentielle nye antiemetika under udredning er olanzapin og peptidet ghrelin

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antiemetika

De vigtigste antiemetika er serotoninantagonister, kortikosteroider og neurokininantagonister, mens dopaminantagonister primært bruges ved svigt af de andre. Antihistaminer og antikolinergika har ingen sikker effekt ved kemoterapiinduceret kvalme og opkastning. Benzodiazepiner har i få undersøgelser haft effekt ved forventningskvalme.

Dopaminantagonister

Dopaminantagonister omfatter metopimazin, prochlorperazin, metoclopramid, domperidon og haloperidol. Doseringen er 3-4 gange i døgnet. Dopaminantagonister har kun beskedne effekt givet som eneste profylakse ved kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, men metopimazin er i randomiserede undersøgelser vist at øge effekten af serotoninantagonister [4, 10]. Doserne er ofte højere ved behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning end ved andre former for kvalme og opkastning. Den mindste effektive orale dosis af metoclopramid er 30 mg (0,5 mg/kg) og af metopimazin 15 mg. Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser.

Serotoninantagonister

Der findes flere end 20 serotoninantagonister, hvoraf ondansetron, granisetron og tropisetron er markedsført i Danmark. Palonosetron bliver markedsført i Danmark i 2006. En dosis

før kemoterapi dækker patienten i første døgn og peroral (p.o.) administration er lige så effektivt som intravenøs (i.v.) (palonosetron findes kun til i.v. brug) [8]. Serotoninantagonister er basisstof ved behandling af akut kvalme og opkastning udløst af højemetogen og moderat emetogen kemoterapi. Effekten ved sen kvalme og opkastning er beskedne og i kliniske retningslinjer anbefales kun serotoninantagonister i det første døgn [7]. Der er publiceret flere end 50 sammenlignende undersøgelser mellem serotoninantagonister uden fund af væsentlige kliniske forskelle med palonosetron som en mulig undtagelse. Forskelle i omsætningen via cytokrom P450 (CYP450) kan dog i sjældne tilfælde gøre en forskel. Ondansetron og tropisetron, der primært metaboliseres via CYP2D6, har mindre effekt på kemoterapiinduceret kvalme og opkastning hos patienter, der karakteriseres som *ultrarapid metabolizers* via 2D6 [11]. Til disse få patienter kan i stedet anvendes granisetron, der omsættes via 3A4-systemet.

Palonosetron har ca. 100 gange højere affinitet for 5-HT₃-receptorer og længere halveringstid (40 timer vs. 4-9 timer) end de andre serotoninantagonister. I to randomiserede, dobbeltblinde undersøgelser sammenlignede man palonosetron 0,25 mg givet i.v. og 0,75 mg givet i.v. med henholdsvis ondansetron 32 mg givet i.v. [12] og dolasetron 100 mg givet i.v. [13]; alle givet som en dosis før kemoterapi (Tabel 2). Palonosetron var lige så effektiv som dolasetron og bedre end ondansetron i behandlingen af akut kvalme og opkastning fra moderat emetogen kemoterapi og bedre end både dolasetron og ondansetron mod sen kvalme og opkastning [12, 13]. I en tredje undersøgelse (Tabel 2) var palonosetron lige så effektiv som ondansetron i behandlingen af akut kvalme og opkastning fra højemetogen kemoterapi [14]. Undersøgelserne har flere svagheder. De inkluderede både kemoterapi-naive patienter og patienter, der tidligere havde fået kemoterapi, anvendte *non inferiority*-design, og den evidensbaserede behandling ville have nødvendiggjort tillæg af steroid, hvilket kun var kun tilfældet hos henholdsvis 0% [12], 5% [13] og 67% [14]. Undersøgelserne var ikke designet med henblik på at undersøge sen kvalme og opkastning. Palonosetron har således potentielle fordele, men der mangler undersøgelser udført i henhold til rekommandationerne i de kliniske retningslinjer, før det med sikkerhed kan afgøres, om palonosetron har kliniske fordele sammenlignet med andre serotoninantagonister [7, 15].

Kortikosteroider

Kortikosteroiders virkningsmekanisme er ukendt, og der er ikke påvist forskel i effekt eller toksicitet mellem de forskellige steroider [2]. I to undersøgelser har man fastlagt dosis af dexamethason i første døgn efter kemoterapi [16, 17]. I den første undersøgelse sammenlignede man en serotoninantagonist plus dexamethason 20 mg, 12 mg, 8 mg eller 4 mg givet i.v. før cisplatinbaseret kemoterapi [16] og fandt, at 20 mg var signifikant bedre end 8 mg og 4 mg. I den anden var en serotonin-

Tabel 1. Det relative emetogene potentiale af cytostatika. Risiko for at kaste op i det første døgn efter kemoterapi uden samtidig brug af antiemetika.

Høj (≥90%)	<p><i>Stoffer, der gives intravenøst</i></p> <p>Cisplatin, mehloretamin, streptozocin, cyclophosphamid > 1.500 mg/m², dacarbazin</p> <p><i>Stoffer, der indtages peroralt</i></p> <p>Procarbazin</p>
Moderat (30-90%)	<p><i>Stoffer, der gives intravenøst</i></p> <p>Oxaliplatin, cytarabin >1g/m², carboplatin, ifosfamid, cyclophosphamid < 1.500 mg/m², doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin, irinotecan</p> <p><i>Stoffer, der indtages peroralt</i></p> <p>Cyclophosphamid, etoposid, temozolomid, vinorelbin, imatinib</p>
Lav (10-30%)	<p><i>Stoffer, der gives intravenøst</i></p> <p>Topotecan, gemcitabin, liposomal doxorubicin, mitoxantron, docetaxel, paclitaxel, etoposid, teniposid, pemetrexed, methotrexat, mitomycin, fluorouracil, cytarabin < 100 mg/m², bortezomib, cetuximab, trastuzumab</p> <p><i>Stoffer, der indtages peroralt</i></p> <p>Capecitabin, fludarabin, topotecan</p>
Minimal (<10%)	<p><i>Stoffer, der gives intravenøst</i></p> <p>Bleomycin, busulfan (ikke høj dosisbehandling), 2-chlorodeoxyadenosin, fludarabin, vinkristin, vinblastin, vinorelbin, bevacizumab</p> <p><i>Stoffer, der indtages peroralt</i></p> <p>Chlorambucil, hydroxyurea, methotrexat, gefitinib, erlotinib</p>

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

antagonist plus 8 mg eller 24 mg dexamethason lige effektivt til patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi [17]. Dexamethason anbefales i behandling af akut kvalme og opkastning ved både moderat emetogen og højemetogen kemoterapi [9, 15, 18]. Ved sen kvalme og opkastning fra moderat emetogen kemoterapi, kan dexamethason anvendes som enkeltstof [19], mens en kombination med NK₁-receptor-antagonisten aprepitant anbefales ved behandling af sen kvalme og opkastning fra højemetogen kemoterapi [9, 15]. Andre kortikosteroider kan erstatte dexamethason i ækvivalente doser. For at undgå myalgier og tilbagekomst af opkastninger anbefaler mange aftrapning over to dage [20].

Neurokininantagonister

Substans P blev opdaget i 1931, men først oprenset og sekventeret i 1971. Substans P er ligand for NK₁-receptorer, der bl.a. er lokaliseret i tarmen, area postrema og nucleus tractus solitarius, områder, der indgår i den emetiske refleks. Neurokininantagonister virker kun centralt, hvorfor den kliniske forskning af neurokininantagonisterne først kom i gang, da non-peptidet CP 96,345 med høj affinitet for centrale NK₁-receptorer blev udviklet i 1991.

Neurokininantagonister har, i modsætning til serotoninantagonister, et bredt antiemetisk spektrum i dyremodeller. Der er påvist effekt på opkastninger udløst af kemoterapi, stråleterapi, morfin, kobbersulfat, ipecacuanha, loperamid, apomorfin og transportsyge [21]. Det »humane spektrum« er smallere og aprepitant er kun godkendt til kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, mens undersøgelser af effekten ved postoperativ kvalme og opkastning er i gang.

En lang række neurokininantagonister har været inkluderet i fase I- og fase II-undersøgelser. Det første kliniske studie blev publiceret i 1997 [22], men kun aprepitant er godkendt til behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning.

Der er ingen publicerede fase I-undersøgelser med aprepitant.

I **Tabel 3** ses randomiserede fase II-undersøgelser med neurokininantagonister [23-28], herunder dem [24-28], hvori man har undersøgt effekten af aprepitant (eller *prodrug*) ved cisplatininduceret kvalme og opkastning. Undersøgelserne afklarede flere problemstillinger, men efterlod også ubesvarede spørgsmål. I tre undersøgelser sammenlignede man en neurokininantagonist med en serotoninantagonist mod akut kvalme og opkastning fra cisplatin [24, 26, 27]. Patienter i behandling med en neurokininantagonist klarede sig dårligere end patienter, der fik serotoninantagonistbaseret antiemetika. Resultaterne af tre undersøgelser [25, 27, 28] viste, at tillæg af aprepitant til standardbehandling med serotoninantagonist plus dexamethason bevirkede signifikant færre opkastninger i første døgn. Aprepitant kan altså ikke erstatte en serotoninantagonist i første døgn efter kemoterapi, men bevirker en signifikant øgning af effekten af serotoninantagonist plus dexamethason. Resultaterne af alle seks undersøgelser viste, at en neurokininantagonist har effekt på antallet af opkastninger dag 2-5. I en af undersøgelserne fandt man ingen forskel i effekt dag 2-5 hos patienter, der fik henholdsvis en dags og fem dages behandling med aprepitant [25]. I løbet af fase II blev det klart, at aprepitant pga. interaktion via CYP3A4 øger biotilgængeligheden af oral dexamethason. Dosis af oral dexamethason blev derfor reduceret til 50-60% i fase III-undersøgelsesernes aprepitantarm [28].

I to fase III-undersøgelser med identisk design (**Tabel 4**), randomiserede man tilsammen 1.099 patienter, der skulle påbegynde behandling med cisplatinbaseret kemoterapi [29, 30]. I undersøgelserne sammenlignede man ondansetron 32 mg givet i.v. plus dexamethason 20 mg givet p.o. dag et, efterfulgt af dexamethason 8 mg \times 2 givet p.o. dag 2-4 med ondansetron 32 mg givet i.v. plus dexamethason 12 mg givet p.o. plus aprepitant 125 mg givet p.o. dag et, efterfulgt af dexamethason 8 mg givet p.o. dag 2-4 plus aprepitant 80 mg givet p.o. dag 2-3. I begge undersøgelser bevirkede aprepitant en ca.

Tabel 2. Fase III-undersøgelser med serotonin₃-receptor-antagonisten palonosetron.

Reference	Design	Antal patienter	Kemoterapi (mg/m ²)	Antiemetika	Dag 1, akut ^a (%)	Dag 2-5, sen ^a (%)	Dag 1-5, total ^a (%)
Gralla et al [12]	Randomiseret, dobbeltblindet, 3P	563	Cyclophosphamid <1.500 Doxorubicin >25 Cisplatin <50 Methotrexat >250 Andre	Ondansetron dag 1 versus palonosetron 0,75 mg dag 1 versus palonosetron 0,25 mg dag 1	68,6 73,5 81,0	55,1 64,6 74,1	50,3 58,7 69,3
Eisenberg et al [13]	Randomiseret, dobbeltblindet, 3P	569	Cyclophosphamid <1.500 Doxorubicin >25 Cisplatin \leq 50 Methotrexat >250 Andre	Dolasetron dag 1 versus palonosetron 0,75 mg dag 1 versus palonosetron 0,25 mg dag 1 dexamethason til 4,2/6,3/5,8% i de tre arme	52,9 57,1 63,0	38,7 56,6 54,0	34,0 47,1 46,0
Aapro et al [14]	Randomiseret, dobbeltblindet, 3P	-	Cisplatin >60 Andre højemetogene	Ondansetron dag 1 versus palonosetron 0,75 mg dag 1 versus palonosetron 0,25 mg dag 1	57,0 65,5 59,2	38,9 48,0 45,3	33,0 42,2 40,8

3P = parallel, trearmet undersøgelse.

a) Procent uden opkastninger og uden behov for andre antiemetika.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Randomiserede fase II-undersøgelser med neurokinin₁-receptor-antagonister.

Reference	Design	Antal patienter	Cisplatin (mg/m ²)	Antiemetika	Dag 1, akut ^a (%)	Dag 2-5, sen ^a (%)	Dag 1-5, total ^a (%)
Hesketh et al [23]	Randomiseret, dobbeltblindet, 2P	61	≥100	Granisetron + dexamethason dag 1 versus granisetron + dexamethason dag 1 + CJ-11,974 dag 1-5	66,7 85,7	36,6 67,8	30,0 64,3
Cocquyt et al [24]	Randomiseret, dobbeltblindet, 2P	53	50-100	Ondansetron dag 1 versus L-758,298 dag 1	48,0 37,0	17,0 48,0	- -
Navari et al [25]	Randomiseret, dobbeltblindet, 3P	159	≥70	Granisetron + dexamethason dag 1, alle patienter plus aprepitant dag 1-5 versus aprepitant dag 1 versus placebo	77,0 83,0 57,0	52,0 43,0 16,0	- - -
Van Belle et al [26]	Randomiseret, dobbeltblindet, 3P	177	≥70	L-758,298 + dexamethason dag 1 + aprepitant dag 2-5 versus L-758,298 + dexamethason dag 1 versus ondansetron + dexamethason dag 1	44,0 36,0 83,0	59,0 46,0 38,0	- - -
Campos et al [27]	Randomiseret, dobbeltblindet, 4P	351	≥70	Granisetron + dexamethason dag 1 versus granisetron + dexamethason dag 1 + aprepitant dag 1-5 versus dexamethason dag 1 + aprepitant dagen før + dag 1-5 versus dexamethason dag 1 + aprepitant dag 1-5	51,0 75,0 44,0 41,0	22,0 41,0 39,0 39,0	- - - -
Chawla et al [28]	Randomiseret, dobbeltblindet, 3P	376 ^b	≥70	Ondansetron dag 1 + dexamethason dag 1-5, alle patienter plus dag 1-5 enten placebo versus aprepitant 120/80 versus aprepitant 40/25	71,4 83,2 75,6	45,2 72,7 63,9	43,7 71,0 58,8

2P, 3P, 4P = parallel to/trefirearmet undersøgelser; L-758,298 = prodrug til aprepitant.

a) Procent uden opkastninger og uden behov for andre antiemetika.

b) Dosis af aprepitant ændret i forløbet af undersøgelsen, resultat omfatter derfor kun 376 af 583 inkluderede.

20% øgning i antallet af patienter uden opkastninger og uden behov for yderligere antiemetika (CR) i de første fem døgn (62,7% vs. 43,3%, $p < 0,001$ [29] og 72,7% vs. 52,3%, $p < 0,001$ [30]). I den ene undersøgelse [29] bevirkede tillæg af aprepitant tillige en 10% statistisk signifikant øgning i antallet af patienter uden kvalme dag 1-5 (48,8% vs. 38,8%, $p < 0,05$). Der var ingen signifikante forskelle i bivirkninger.

I en fase III-undersøgelse [31] med 857 patienter i behandling med moderat emetogen kemoterapi (99% fik et anthracyclin plus cyclophosphamid) sammenlignedes den antiemetiske effekt af ondansetron 8 mg × 2 givet p.o. plus dexamethason 20 mg × 1 givet p.o. dag et, efterfulgt af ondansetron 8 mg × 2 givet p.o. dag 2-3 med ondansetron 8 mg × 2 givet p.o. plus dexamethason 12 mg × 1 givet p.o. plus aprepitant 125 mg × 1 givet p.o. dag et, efterfulgt af aprepitant 80 mg × 1 givet p.o. dag 2-3. Der fandtes en 9% øgning af CR i de første fem døgn hos patienter, der fik aprepitant (51% vs. 42%, $p = 0,015$), mens forskellen i antallet af patienter, der ikke kastede op dag 1-5 var 17% (76% vs. 59%, $p < 0,001$). Der fandtes ingen signifikant forskel med hensyn til kvalme.

I de omtalte undersøgelser beskrives forløbet efter første serie kemoterapi. Det er velkendt, at effekten af antiemetika aftager med antallet af serier [32]. Det er derfor væsentligt at følge effekten af nye antiemetika gennem hele behandlingen. I en af fase II-undersøgelserne [28] og i fase III-undersøgelserne blev patienterne fulgt over 4-6 serier. Konklusionen var: 1) De signifikante forskelle, der fandtes i serie 1, blev fastholdt

og i visse tilfælde øget gennem resten af forløbet, 2) med de aprepitantbaserede regimener var man i højere grad end med standardbehandlingen i stand til at fastholde effekten gennem 4-6 serier kemoterapi, og 3) der blev ikke set kumulativ toksicitet [33-35].

Bivirkninger og potentielle interaktioner

Dopmaninantagonister

Forskelle i bivirkninger skyldes formentlig forskel i binding til receptorer. Alle stofferne fraset domperidon og metopimazin giver risiko for ekstrapyramidale bivirkninger. Påvirkning af mave-tarm-kanalen varierer, således at domperidon og metoclopramid øger peristaltikken, metopimazin forsinket ventrikeltømningen, mens haloperidol er uden indflydelse på motiliteten. Metoclopramid er derfor velegnet til ældre (mindre risiko for ekstrapyramidale bivirkninger) og patienter med obstipation, hvor metopimazin er at foretrække hos yngre (mindre risiko for ortostatisk hypotension, der er dosislimiterende bivirkning) samt patienter med diare [36].

Serotoninantagonister

Hovedpine og obstipation ses hos 10%. Obstipation skyldes øgning af colontransittiden. Forandringer i elektrokardiogrammet er en klasseeffekt, specielt forlængelse af QTc-intervallet, men udløser yderst sjældent symptomer. Teoretisk set er der risiko for interaktioner med de selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), og nedsat effekt af ondansetron er beskrevet ved samtidig brug af fluoxetin [36].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Kortikosteroider

Søvnløshed, eufori, *flushing*, og faryngeal eller perineal kløe er hyppigste bivirkninger ved korttidsbrug. Søvnløshed undgås ved at dosere om morgenen og tidlig eftermiddag. Steroider nedsætter effekten af insulin og orale antidiabetika pga. antagonisteffekt på glukosemetabolismen [36].

Neurokininantagonister

I fase II observeredes signifikant mere diare hos de patienter, der blev behandlet med aprepitant, men uden tillæg af serotoninantagonister, end hos de patienter, der ikke blev behandlet med aprepitant [24, 26, 27]. En stærkt medvirkende årsag var formentlig, at patienterne i kontrolarmen fik en serotoninantagonist, der giver obstipation. I fase III, hvor alle patienter, der fik aprepitant, tillige blev behandlet med en serotoninantagonist, var frekvensen af diare ikke øget [29-31].

I en fase II-undersøgelse [28] var der signifikant flere infektioner og episoder med febril neutropeni. I fase III, hvor patienterne fik lavere dosis af aprepitant og steroid, blev der ikke observeret øget risiko. En mulig undtagelse var patienter i behandling med vinorelbin, hvor en tendens til flere luftvejsinfektioner blev observeret, men det drejer sig om meget få data. Aprepitant metaboliseres primært via CYP3A4 med mindre bidrag af CYP1A2 og CYP2C19. Det betyder en række potentielle interaktionsrisici. Den værste tænkelige interaktion vil være med cytostatika, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. taxaner.

I en randomiseret, overkrydset undersøgelse med 11 patienter fandtes ingen effekt af aprepitant på toksicitet eller farmakokinetik af docetaxel [37]. Aprepitant hæmmer metabolismen af intravenøse og orale steroider. Det anbefales derfor at reducere dosis af disse med henholdsvis 25% og 50% ved samtidig administration af aprepitant [36]. Der synes ikke at være klinisk relevante interaktioner med serotoninantagonister. For en detaljeret gennemgang henvises til [36].

Medikamentel antiemetisk behandling

Ved kombination af cytostatika med forskelligt emetogent potentiale (Tabel 1) anvendes anbefalingerne for det mest emetogene. Rekommandationerne gælder første serie kemoterapi til patienter, der behandles på en dag [9]. Ved svigt af den foreslåede antiemetiske profylakse behandles efterfølgende som svarende til næste emetogene gruppe.

Minimal risiko (< 10%): Rutinemæssig profylakse anbefales ikke.

Lav risiko (10-30%): Et steroid i lille dosis (f.eks. prednisolon 25-50 mg × 1) anbefales før kemoterapi, alternativt en serotoninantagonist eller en dopaminantagonist. Rutinemæssig profylakse mod sen kvalme og opkastning anbefales ikke.

Moderat risiko (30-90%): En kombination af en serotoninantagonist og et steroid anbefales i det første døgn. Hvis der er risiko for sen kvalme og opkastning (gælder sjældent de orale cytostatika) anbefales et steroid i dagene efter. Er der kontraindikationer, foreslås en serotoninantagonist. Til patienter, der får et anthracyclin plus cyclophosphamid, anbefales en kombination af aprepitant (125 mg × 1 givet p.o.), en serotoninantagonist og et steroid i første døgn. Til behandling af sen kvalme og opkastning anbefales enten aprepitant 80 mg × 1 givet p.o. eller et steroid dag 2-3.

Høj risiko (> 90%): I det første døgn anbefales en kombination af aprepitant, en serotoninantagonist og et steroid. Til behandling af sen kvalme og opkastning anbefales en kombination af aprepitant dag 2-3 og et steroid dag 2-3 (evt. 4).

Særlige problemstillinger: Orale cytostatika er de mindst emetogene i deres gruppe og giver som regel kun kvalme og opkastning på behandlingsdage. Ved kontinuerlig behandling som med imatinib gives antiemetika ved behov. Til patienter, der får kemoterapi over 3-5 dage, anbefales, at man på dage med kemoterapi behandler profylaktisk som mod akut kvalme og opkastning og i de efterfølgende 1-2 dage som mod sen kvalme og opkastning [9]. Patienter, der kaster op trods relevant antiemetisk profylakse, udgør et akut problem,

Tabel 4. Fase III-undersøgelser med neurokinin₁-receptor-antagonisten aprepitant.

Reference	Design	Antal patienter	Kemoterapi (mg/m ²)	Antiemetika	Dag 1, akut ^a (%)	Dag 2-5, sen ^a (%)	Dag 1-5, total ^a (%)
<i>Poli-Bigelli et al</i> [29]	Randomiseret, dobbeltblindet, 2P	569	Cisplatin ≥ 70	Ondansetron dag 1 + dexamethason dag 1-4 versus ondansetron dag 1 + dexamethason dag 1-4 + aprepitant dag 1-3	68,4 82,8	46,8 67,7	43,3 62,7
<i>Hesketh et al</i> [30]	Randomiseret, dobbeltblindet, 2P	530	Cisplatin ≥ 70	Ondansetron dag 1 + dexamethason dag 1-4 versus ondansetron dag 1 + dexamethason dag 1-4 + aprepitant dag 1-3	78,1 89,2	55,8 75,4	52,3 72,7
<i>Warr et al</i> [31]	Randomiseret, dobbeltblindet, 2P	857	Cyclophosphamid alene, 750-1.500 Doxorubicin ≤ 60 + cyclophosphamid 500-1.500 Epirubicin ≤ 100 + cyclophosphamid 500-1.500	Ondansetron dag 1 + dexamethason dag 1 alle patienter plus ondansetron dag 2-3 versus aprepitant dag 1-3	69,0 76,0	49,0 55,0	42,0 51,0

2P = parallel, toarmet undersøgelse.

a) Procent uden opkastninger og uden behov for andre antiemetika.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

men er også vanskelige at tilbyde effektive antiemetika ved efterfølgende kemoterapi. Undersøgelser har vist, at tillæg af et antiemetikum med en anden virkningsmekanisme end de tidligere anvendte øger effekten hos disse patienter [38].

Nye behandlingsmuligheder

Behandler man patienter i henhold til rekommandationerne, vil de fleste undgå opkastninger, specielt i de første serier kemoterapi. Kvalme og appetitløshed er derfor i dag de største problemer [1]. Der er således behov for antiemetika med særlig effekt på kvalme.

Potentielt nye antiemetika kunne være gabapentin og olanzapin [39]. I en fase II-undersøgelse fik patienter i kemoterapi granisetron og dexamethason dag 1, dexamethason dag 2-4 og olanzapin startende to dage før kemoterapi og til fem dage efter. Af de ti patienter, der fik højemetogen kemoterapi, var 100% uden opkastninger på dagen for kemoterapi og 80% de første fem dage. Af de 20 patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi, var 100% uden opkastninger på dagen for kemoterapi og 85% de første fem dage. Ingen patienter i højemetogen kemoterapi havde kvalme, mens 85% af patienter i moderat emetogen kemoterapi var uden akut kvalme og 65% var uden kvalme de første fem dage [39].

Ghrelin er et peptid, der udskilles fra ventrikelmucosa som svar på diverse stimuli. Ghrelin øger tarmmotiliteten, beskytter ventrikelmucosa mod f.eks. etanol og stimulerer appetitten. I en dyremodel kunne ghrelin reducere antallet af opkastninger efter indgift af cisplatin [40]. Resultatet af yderligere undersøgelser med såvel olanzapin som ghrelin afventes.

Korrespondance: *Jørn Herrstedt*, Onkologisk Afdeling 54 B1, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: herrstedt@dadlnet.dk

Antaget: 23. maj 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Griffin AM, Butow PN, Coates AS et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996;7:189-95.
- Herrstedt J, Dombrowsky P. Behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning. *Ugeskr Læger* 1994;156:453-60.
- 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* 2003; 39:1074-80.
- Herrstedt J, Sigsgaard T, Handberg J et al: Randomized, double-blind comparison of ondansetron versus ondansetron plus metopimazine as antiemetic prophylaxis during cisplatin-based chemotherapy in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1690-6.
- Hargreaves R: Imaging substance P receptors (NK1) in the living human brain using positron emission tomography. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (suppl 11):18-24.
- 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. *Ann Oncol* 1998;9:811-9.
- Writing Committee: Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt TJ. The Antiemetic Subcommittee of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *J Ann Oncol* 2006;17:20-8.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
- Coordinating authors for the ESMO Guidelines Task Force: Herrstedt J, Aapro MS, Roila F et al. ESMO Minimum Clinical Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2005;16(suppl): i77-9.
- Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993;328:1076-80.
- Kaiser R, Sezer O, Papies A et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20:2805-11.
- Gralla RJ, Lichinitser M, van der Vegt S et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-7.
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Cancer* 2003;98:2473-82.
- Aapro M, Grunberg S, Manikhas G et al. A phase III, double-blind randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441-49.
- Herrstedt J, JM Koeller, F Roila et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:97-103.
- Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998;16:2937-42.
- Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22:725-9.
- Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:85-96.
- F Roila, D Warr, RA Clark-Snow et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:104-8.
- Herrstedt J, Aapro MS, Smyth JF et al. Corticosteroids, dopamine antagonists and other drugs. *Support Care Cancer* 1998;6:204-14.
- Gardner CJ, Twissel DJ, Dale TJ et al. The broad-spectrum anti-emetic activity of the novel non-peptide tachykinin NK₁ receptor antagonist GR203040. *Br J Pharmacol* 1995;116:3158-63.
- Kris MG, Radford JE, Pizzo BA et al. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:817-8.
- Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ- 11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999;17:338-43.
- Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001;37: 835-42.
- Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:190-95.
- Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 2002;94:3032-41.
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001;19:1759-67.
- Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97:2290-300.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97:3090-8.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. 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 O52 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-30.
32. Sigsgaard T, Herrstedt J, Handberg J et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron plus metopimazine plus prednisolone as antiemetic prophylaxis in patients receiving multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2091-7.
 33. De Wit R, Herrstedt R, Rapoport B et al. Addition of the oral NK₁ antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4105-11.
 34. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B et al. The oral NK₁ antagonist aprepitant given with standard antiemetics provided protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of 2 randomized, placebo controlled phase III trials. *Eur J Cancer* 2004;40:403-10.
 35. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:1548-55.
 36. Herrstedt J. Risk-benefit of antiemetics in prevention and treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:231-48.
 37. Nygren P, Hande K, Petty KJ et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:609-16.
 38. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with dual antiemetic therapy in cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8:887-92.
 39. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group Study. *Support Care Cancer* 2005;13:529-34.
 40. Rudd JA, Ngan MP, Wai MK et al. Anti-emetic activity of ghrelin in ferrets exposed to the cytotoxic anti-cancer agent cisplatin. *Neuroscience Letters* 2006;392:79-83.

Opgaveglidning inden for gastroenterologien med særligt fokus på endoskopi

Stud.med. Stefan K. Burgdorf, reservelæge Ismail Gögenur & professor Jacob Rosenberg

Gentofte Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

I Danmark udføres endoskopier næsten udelukkende af læger (medicinske og kirurgiske gastroenterologer). Som følge af en forventet øget endoskopiaktivitet pga. planlagte nationale screeningsprogrammer vil den endoskopirelaterede arbejdsbelastning stige. Et tiltagende problem er, at endoskopifunktionen (blandt andre opgaver) optager meget af den tid, som den uddannelsessøgende læge har til rådighed. Den lægelige videreuddannelse, f.eks. inden for kirurgien, fordrer, at man inden for en 37-timers-arbejdsuge skal opnå kliniske og kirurgiske færdigheder samt opnå ekspertise inden for avanceret endoskopi [1]. Internationalt har man med succes implementeret brugen af sygeplejersker som endoskopører [2, 3] uden at gå på kompromis med patientsikkerheden eller den diagnostisk værdi af endoskopien. I Danmark har Dansk Sygeplejeråd taget initiativ til at oprette en endoskopisygeplejerskeuddannelse, men primært pga. manglende økonomisk opbakning har det ikke været muligt at få den startet. Der er derfor, bortset fra lokale initiativer, endnu ikke gennemført formaliseret national oplæring i praktisk endoskopi for sygeplejersker i Danmark.

Vi vil i nærværende artikel redegøre for mulighederne for, at nogle endoskopiske funktioner overtages af sygeplejersker.

Erfaringer med sygeplejersker som endoskopører Sigmoideskopi

Sigmoideskopi kan med fordel udføres af ikke-læger, specielt i forbindelse med indførelse af screeningsprogrammer, dels fordi behovet for sigmoideskopier hurtigt vil overstige kapaciteten hos de endoskoperende læger, dels fordi størstedelen af disse sigmoideskopier er rent diagnostiske procedurer, og endelig fordi det i dagtiden altid vil være muligt at tilkalde en mere erfaren endoskopør, hvis der skulle opstå problemer eller tvivlsspørgsmål i forbindelse med proceduren (**Figur 1**).



Figur 1. En sygeplejerske udfører sigmoideskopi.