

## Trójlekowy schemat leczenia: aprepitant, palonosetron i deksametazon w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po chemioterapii BEAM z następowym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych

Three-drug regimen (aprepitant + palonosetron + dexamethasone) for prevention of nausea and vomiting associated with BEAM chemotherapy preceding transplantation of autologous hematopoietic stem cells

Схема трех лекарств лечения: апрепитант, палонсетрон и дексаметазон при предупреждении тошноты и рвоты после химиотерапии БЕАМ с последующей трансплантацией аутологичных кроветворных клеток

Ośrodek Przeszczepiania Szpiku Kliniki Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny.

Kierownik Ośrodka Przeszczepiania Szpiku CSK MON WIM: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Correspondence to: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks: 22 681 65 59, 22 610 30 98,

e-mail: piotr\_rzepecki@poczta.onet.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena skuteczności trójlekowego schematu leczenia przeciwwymiotnego: aprepitant, palonosetron z deksametazonem, w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wczesnym i późnym po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii BEAM z następowym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. Uzyskane wyniki porównano ze skutecznością schematów stosowanych w grupie kontrolnej: palonosetron lub ondansetron z deksametazonem. **Materiał i metody:** Oceniono 96 chorych (42 z ziarnicą złośliwą i 54 z chłoniakiem nieziarnicznym). Badane grupy pacjentów były porównywalne w analizie statystycznej. Jako chemioterapię mieloablacyjną podawano BEAM. Skuteczność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wczesnym badano w czasie od rozpoczęcia chemioterapii do 24 godzin po jej zakończeniu. W przypadku nudności i wymiotów późnych okres obserwacji obejmował następne 5 dni po zakończeniu leczenia cytostatykami. Nasilenie nudności oceniano w 4-stopniowej skali: brak nudności, łagodne (bez wpływu na codzienną aktywność), średniego stopnia (niewielki wpływ na codzienną aktywność) i ciężkie (znaczący wpływ na codzienną aktywność). Odpowiedź w zakresie hamowania wymiotów była oceniana następująco: całkowita (brak wymiotów), większa (1-2 epizody wymiotne), mniejsza (3-5 epizodów wymiotnych), brak odpowiedzi (>5 epizodów wymiotnych). Całkowitą odpowiedź na zastosowanie leczenia przeciwwymiotnego (nudności + wymioty) oceniano w 4-stopniowej skali: wysoka, pośrednia, słaba i brak skuteczności. **Wyniki i wnioski:** Trójlekowy schemat leczenia przeciwwymiotnego jest znacząco skuteczniejszy niż program dwulekowy, zwłaszcza w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wczesnym u chorych otrzymujących chemioterapię BEAM przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.

**Słowa kluczowe:** leczenie przeciwwymiotne, przeszczepienie komórek krwiotwórczych, wysokodawkowa chemioterapia, antagoniści receptora NK1, antagoniści receptora serotoninowego, glikokortykoidy

### Summary

**Aim of paper:** Assessment of effectiveness of three-drug regimen of antiemetic treatment (aprepitant + palonosetron + dexamethasone) in preventing early and delayed nausea and vomiting associated with high-dose BEAM chemotherapy prior to transplantation of autologous hematopoietic cells. Obtained results were compared with effectiveness of one- or two-drug regimens (palonosetron or ondansetron + dexamethasone) implemented in historic control groups.

**Material and methods:** Ninety-six patients were recruited (42 with Hodgkin lymphoma and 54 with non-Hodgkin lymphoma). Subgroups of patients were age-, gender-, weight- and stage-matched and suitable for statistical analysis. Myeloablative chemotherapy was administered according to the BEAM protocol. Effectiveness in preventing early nausea and vomiting was assessed since the start of chemotherapy until 24 hours after termination thereof. Delayed nausea and vomiting were assessed during 5 consecutive days after termination of cytostatic treatment. Severity of nausea was assessed using a 4-tiered scale: no nausea, mild nausea (not compromising everyday activity), moderate nausea (slightly affecting everyday activity) and severe nausea (significantly affecting everyday activity). Clinical response in terms of inhibition of vomiting was assessed as follows: complete response (no vomiting), mayor response (1-2 vomiting episodes), minor response (3-5 vomiting episodes), no response (over 5 vomiting episodes). Overall clinical response to antiemetic medication (nausea and vomiting) was assessed using a 4-tiered scale: good, intermediate, poor and none. **Results and conclusions:** Three-drug antiemetic regimen is significantly more effective than two-drug regimen, particularly in preventing early nausea and vomiting in patients receiving BEAM chemotherapy prior to transplantation of autologous hematopoietic cells.

**Key words:** antiemetic therapy, hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy, NK-1 receptor antagonists, serotonin receptor antagonists, steroids

## Содержание

**Цель работы:** Оценка эффективности схемы трех лекарств: апрепитант, палонсетрон с дексаметазоном при предупреждении тошноты и рвоты, раннем и позднем, после применения высокодозной химиотерапии БЕАМ с последующей трансплантацией аутологичных кроветворных клеток. Полученные результаты сравнивались с эффективностью схем применяемых в контрольной группе: палонсетрон или ондансетрон с дексаметазоном. **Материал и методы:** Оценивались 96 больных (42 с лимфомой Ходжкина и 54 с неходжкинской лимфомой). Исследуемые группы сравнивались при статистическом анализе. В качестве миелоаблативной химиотерапии применялся БЕАМ. Эффективность при предупреждении ранней тошноты и рвоты исследовалась после начала химиотерапии в течение 24 часов после ее окончания. В случае поздней тошноты и рвоты период наблюдения включал пять дней после окончания лечения при использовании цитостатиков. Усиление тошноты оценивалось при помощи шкалы имеющей 4 ступени: отсутствие тошноты, доброкачественное (без влияния на повседневную деятельность), средняя ступень (небольшое влияние на ежедневную деятельность) и тяжелая (существенное влияние на повседневную активность). Ответы относительно торможения рвоты оценивались следующим образом: полное отсутствие рвоты, небольшое (1-2 случая рвоты), среднее (3-5 случаев), отсутствие ответов (более 5 рвотных случаев). Полный ответ на применение противорвотного лечения (тошнота и рвота) оценивался при использовании шкалы имеющей 4 ступени: высокая, средняя, слабая и неэффективная. **Результаты и выводы:** Схема трех лекарств при противорвотном лечении является значительно более эффективной терапией, чем программа предусматривающая применение двух лекарств, особенно при предотвращении ранней тошноты и рвоты у больных получающих химиотерапию БЕАМ до проведения трансплантации аутологичных кроветворных клеток

**Ключевые слова:** лечение противорвотное, трансплантация кроветворных клеток, в высокодозная химиотерапия, антагонисты рецептора НК1, антагонисты серотонинового рецептора, глюкокортикоиды

## WSTĘP

Chorzy często uznają nudności i wymioty (NiW) za najgorsze powikłanie po chemioterapii<sup>(1-8)</sup>. Nudności i wymioty indukowane chemioterapią (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) dzieli się na wczesne (występujące w trakcie leczenia cytostatykami oraz w ciągu 24 godzin od zakończenia tej terapii) i późne (występujące pomiędzy II a V dobą od zakończenia chemioterapii)<sup>(9)</sup>. Podział ten powstał ze względu na to, że CINV wczesne występują głównie na skutek pobudzenia receptora serotoninowego, podczas gdy CINV późne – na skutek pobudzenia różnych receptorów, w tym opioidowych i dla neurokinin (NK1)<sup>(10)</sup>. Leki stosowane w chemioterapii mają różny potencjał indukowania nudności i wymiotów, zależny od dawki, drogi i czasu ich podawania oraz skojarzenia z innymi cytostatykami<sup>(11-13)</sup>.

## INTRODUCTION

Patients often consider nausea and vomiting as the worst complication of chemotherapy<sup>(1-8)</sup>. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are classified as early (occurring during administration of cytostatics or within 24 hours after termination thereof) and delayed (developing between the 2<sup>nd</sup> and the 5<sup>th</sup> day after termination of chemotherapy)<sup>(9)</sup>. This classification results from the fact that early CINV are mainly due to stimulation of serotonin receptors, while delayed CINV – to stimulation of various other receptors, including opiate and neurokinin NK1-mediated<sup>(10)</sup>. Drugs used in chemotherapy have varying potential of inducing nausea and vomiting, depending on dose, way and timing of administration and on combination with other cytostatics<sup>(11-13)</sup>.

Wysokodawkowa chemioterapia (*high-dose chemotherapy*, HDC), często łączona z zastosowaniem napromienienia całego ciała (TBI) lub układu limfatycznego (TNI) z następnym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia, jest obecnie powszechnie używana w leczeniu różnych nowotworowych i nienowotworowych chorób szpiku kostnego, guzów litych, chorób z autoagresji i wrodzonych niedoborów odporności<sup>(14)</sup>. Zastosowanie HDC wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju nudności i wymiotów. W pracach badawczych oceniono skuteczność różnych schematów leczenia w zapobieganiu CINV związanym w reżimem przygotowawczym przed podaniem komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT)<sup>(1)</sup>. Ocenia się częstość i ciężkość nudności i wymiotów w fazie wczesnej i późnej<sup>(15)</sup>.

W standardach postępowania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO) nie ma ścisłych wytycznych co do profilaktycznego postępowania przeciwko CINV u chorych poddawanych procedurom przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia. Jednak wytyczne te wskazują, że wszystkie schematy HDC przed HSCT należą do grupy o wysokim ryzyku rozwoju nudności i wymiotów w trakcie ich zastosowania i potem. Tak więc chorzy otrzymujący tego typu terapię powinni być leczeni zapobiegawczo przeciwko CINV podobnie jak inni pacjenci, u których stosuje się schematy chemioterapii o wysokim ryzyku rozwoju NiW<sup>(16)</sup>.

W celu zapobiegania rozwojowi CINV w fazie wczesnej i późnej po zastosowaniu chemioterapii o wysokim ryzyku rozwoju NiW zaleca się podawanie kilkudniowych schematów leków przeciwwymiotnych, które w swoim składzie powinny zawierać: deksametazon, antagonistę receptora serotoninowego (*5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist*) i inhibitor receptora NK1, na przykład aprepitant. Poniżej przedstawiono wytyczne różnych towarzystw naukowych dotyczące wyżej wspomnianych kwestii<sup>(1,15,16-18)</sup>:

- MASCC poziom jednomyślności/zgody (*level of consensus*): wysoki;
- MASCC poziom ufności (*level of confidence*): wysoki;
- ESMO poziom udokumentowania (*level of evidence*): I;
- ESMO stopień zaleceń (*grade of recommendation*): A.

Celem badania była ocena skuteczności trójlekowego schematu leczenia przeciwwymiotnego: aprepitant + palonosetron + deksametazon, w porównaniu z historycznymi schematami dwulekowymi: palonosetron + deksametazon lub ondansetron + deksametazon, u chorych leczonych wysokodawkową chemioterapią BEAM z następnym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.

## MATERIAŁ I METODY

Oceniono 96 chorych (54 z chłoniakiem nieziarniczym i 42 z ziarnicą złośliwą). Jako chemioterapię przed podaniem autologicznych komórek krwiotwórczych zastosowano BEAM [karmustyna (BCNU – 300 mg/m<sup>2</sup>) w dniu -6., etopozyd (800 mg/m<sup>2</sup>) oraz arabinozyd cytozyny (Ara-C – 1000 mg/m<sup>2</sup>) – oba leki w dniach od -5. do -2., i melfalan (140 mg/m<sup>2</sup>) w dniu -1. przed podaniem przeszczepu]. W badanej grupie pacjentów schemat trójlekowy stosowano w następujący

High-dose chemotherapy (HDC), frequently combined with total body irradiation (TBI) or total node irradiation (TNI), with subsequent transplantation of hematopoietic stem cells, is currently widely used in the treatment of malignant and non-neoplastic bone marrow diseases, solid tumors, autoaggression diseases and congenital immune deficits<sup>(14)</sup>. Implementation of HDC is associated with high risk of nausea and vomiting. Research focused on assessment of effectiveness of various therapies in preventing CINV associated with preparation for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Primary endpoints are frequency and severity of early and delayed nausea and vomiting<sup>(15)</sup>.

Management standards of American Society of Clinical Oncology (ASCO) do not provide precise guidelines concerning prevention of CINV in patients undergoing HSCT. Nevertheless, these guidelines indicate that all HSCT-related HDC protocols are at high risk of inducing nausea and vomiting during and after treatment. Therefore, patients undergoing this type of therapy should be offered CINV prevention, just like other patients receiving chemotherapy protocols at high risk of inducing CINV<sup>(16)</sup>.

In order to prevent the development of early and delayed CINV in high-risk groups of patients, it is recommended to administer several-days' long antiemetic regimens, including dexamethasone, 5-HT<sub>3</sub>-receptor blocker and NK1-receptor blocker, e.g. aprepitant. Guidelines of several scientific societies concerning this issue are presented below<sup>(1,15,16-18)</sup>:

- MASCC level of consensus (concordance): high;
- MASCC level of confidence: high;
- ESMO level of evidence: I;
- ESMO grade of recommendation: A.

The aim of this study was to assess the effectiveness of three-drug antiemetic regimen (aprepitant + palonosetron + dexamethasone) compared with historical two-drug protocols (palonosetron + dexamethasone or ondansetron + dexamethasone) in patients undergoing high-dose BEAM chemotherapy with subsequent HSCT.

## MATERIAL AND METHODS

Overall, 96 patients were recruited (54 with non-Hodgkin lymphomas and 42 with Hodgkin lymphoma). Prior to HSCT, the patients received HD chemotherapy according to the BEAM protocol (BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> on the day -6, etoposide 800 mg/m<sup>2</sup> and cytosine arabinoside 1000 mg/m<sup>2</sup>, both on days -5 thru -2, and melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> on the day -1 prior to transplantation). The following antiemetic three-drug regimen was implemented: aprepitant p.o. 1 hour prior to HDC (day 1 – 125 mg, days 2 and 3 – 80 mg daily) + 0.25 mg palonosetron i.v. 30 minutes prior to HDC (day 1) + 20 mg dexamethasone i.v. 15 minutes prior to HDC (day 1) and 12 mg on the other days of chemotherapy.

Patients in historical control groups received ondansetron 32 mg i.v. daily throughout the entire HDC or 0.25 mg palonosetron i.v. (day 1 only). Both drugs were combined with dexamethasone at the same dosage as in the three-drug group. Study

sposób: aprepitant doustnie na godzinę przed rozpoczęciem HDC (dzień 1. – 125 mg, dni 2. i 3. – po 80 mg dziennie) + 0,25 mg palonosetronu dożylnie na 30 min przed chemioterapią w 1. dniu HDC i 20 mg deksametazonu dożylnie 15 min przed HDC (dzień 1.) i 12 mg dziennie w pozostałych dniach podawania reżimu przygotowawczego przed podaniem przeszczepu.

Chorzy z historycznych grup kontrolnych otrzymywali 32 mg ondansetronu dożylnie codziennie przez cały czas stosowania HDC lub 0,25 mg palonosetronu dożylnie tylko w 1. dniu jej podawania. Oba leki stosowano łącznie z deksametazonem w wyżej opisanych dawkach, jak u chorych w grupie trójlekowej. Badane grupy były porównywalne w analizie statystycznej pod względem: liczebności, wieku, płci, wagi i chorób podstawowych. Skuteczność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wczesnym badano w czasie od rozpoczęcia chemioterapii do 24 godzin po jej zakończeniu. W przypadku nudności i wymiotów późnych okres obserwacji obejmował następne 5 dni po zakończeniu leczenia cytostatykami. Nasilenie nudności oceniano w 4-stopniowej skali: brak nudności, łagodne (bez wpływu na codzienną aktywność), średniego stopnia (niewielki wpływ na codzienną aktywność) i ciężkie (znaczący wpływ na codzienną aktywność). Odpowiedź w zakresie hamowania wymiotów była oceniana następująco: całkowita (brak wymiotów), większa (1-2 epizody wymiotne), mniejsza (3-5 epizodów wymiotnych), brak odpowiedzi (>5 epizodów wymiotnych). Całkowitą odpowiedź na zastosowanie leczenia przeciwwymiotnego (nudności + wymioty) oceniano w 4-stopniowej skali: wysoka, pośrednia, słaba i brak skuteczności (tabela 1).

## WYNIKI

Chorzy leczeni schematem trójlekowym mieli statystycznie znacznie wyższy odsetek odpowiedzi w porównaniu z pacjentami z grup otrzymujących zestawy dwulekowe: palonosetron/ondansetron + deksametazon. Dotyczyło to obu faz odpowiedzi na leczenie przeciwwymiotne: wczesnej i późnej. Szczegółowe rezultaty osiągnięte w trakcie badań przedstawiono

groups were matched and comparable in terms of size, age, gender, weight and underlying disease. Effectiveness in preventing early nausea and vomiting was assessed since the start of chemotherapy and 24 hours thereafter. Delayed nausea and vomiting were assessed during subsequent 5 days after cessation of cytostatic treatment. Severity of nausea was assessed using a 4-tiered scale: no nausea, mild (not affecting everyday activity), moderate (slightly affecting everyday activity) and severe (significantly compromising everyday activity). Therapeutic response in terms of inhibition of vomiting was assessed as follows: complete response (no nausea), major response (1-2 episodes of vomiting), minor (3-5 episodes) and none (over 5 episodes of vomiting). Overall response to antiemetic treatment (nausea and vomiting) was evaluated according to a 4-tiered scale: good, moderate, poor and none (table 1).

## RESULTS

Patients on three-drug antiemetic medication presented significantly higher proportion of therapeutic responses as compared with those from control groups receiving two-drug regimens (palonosetron + dexamethasone or ondansetron + dexamethasone). This concerned both phases of antiemetic treatment: early and delayed. Detailed results obtained in our study are presented in table 2 and fig. 1. The three-drug antiemetic regimen was tolerated similarly as two-drug protocols. Complications were mild and mostly consisted in constipation.

## DISCUSSION

Recent years have witnessed a tremendous progress in management of neutropenia and thrombocytopenia, hitherto life-threatening complications of high-dose chemotherapy and chemoradiotherapy administered prior to transfusion of hematopoietic stem cells. Unfortunately, these are not the only complications of HSCT. Patients undergoing transplantation of hematopoietic cells still face other adverse effects of HDC, e.g. nausea, vomiting, inflammation of mucosal membrane of

| Ilość epizodów wymiotnych<br><i>Number of emetic episodes</i> | Nasilenie nudności<br><i>Severity of nausea</i>      |  |  |
|---|--|--|--|
|   | A – brak lub łagodne<br><i>A – none or mild</i>      | B – średniego stopnia<br><i>B – moderate</i>         | C – ciężkie<br><i>C – severe</i>                     |
| 0   | Wysoka skuteczność<br><i>Highly effective</i>        | Wysoka skuteczność<br><i>Highly effective</i>        | Pośrednia skuteczność<br><i>Moderately effective</i> |
| 1-2   | Wysoka skuteczność<br><i>Highly effective</i>        | Pośrednia skuteczność<br><i>Moderately effective</i> | Słaba skuteczność<br><i>Slightly effective</i>       |
| 3-4   | Pośrednia skuteczność<br><i>Moderately effective</i> | Słaba skuteczność<br><i>Slightly effective</i>       | Brak skuteczności<br><i>Ineffective</i>              |
| ≥5  | Brak skuteczności<br><i>Ineffective</i>              | Brak skuteczności<br><i>Ineffective</i>              | Brak skuteczności<br><i>Ineffective</i>              |

Tabela 1. Odpowiedź na leki przeciwwymiotne oceniana za pomocą 4-stopniowej skali badającej ich wpływ na nudności i wymioty

Table 1. Therapeutic response to antiemetic medication assessed by a 4-tiered scale, addressing their influence on nausea and vomiting



w tabeli 2 i na rys. 1. Trójlekowy schemat leczenia przeciwwymiotnego był podobnie tolerowany jak programy dwulekowe. Powikłania miały niewielkie nasilenie, dominowało wśród nich zaparcie.

## OMÓWIENIE

W ostatnich latach dokonał się olbrzymi postęp w leczeniu neutropenii i małopłytkowości, zagrażających życiu powikłań po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii/chemioradioterapii przed podaniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Niestety, nie są to jedyne powikłania towarzyszące HSCT. Chorzy poddawani procedurze przeszczepiania komórek krwiotwórczych mają nadal problemy z obecnością innych działań niepożądanych HDC, takimi jak: nudności, wymioty, objawy zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego – owrzodzenia w jamie ustnej, bóle brzucha czy biegunka, oraz suchość w jamie ustnej<sup>(1,19)</sup>. W badaniu Bellma oceniono 38 chorych (10 mężczyzn, 28 kobiet; mediana wieku 46,9 roku), którzy byli leczeni HDC z następnym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej i/lub szpiku kostnego. Dwudziestu ośmiu chorych (74%) otrzymało autologiczne komórki krwiotwórcze, a 26% – alogeniczne. Pacjenci uczestniczący w badaniu uznali bolesność w jamie ustnej, nudności i wymioty, biegunkę i osłabienie/zmęczenie za najbardziej uciążliwe powikłania procedury transplantacyjnej. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej zostało uznane za najgorsze powikłanie po HDC (42% badanych), na drugim miejscu uplasowały się nudności i wymioty (13%)<sup>(19)</sup>. Wystąpienie nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią (CINV) było związane ze znacznego stopnia pogorszeniem jakości życia badanych pacjentów.

Leki hamujące aktywność receptora serotoninowego w połączeniu z deksametazonem w sposób znaczący pozwalają na redukcję liczby epizodów wymiotnych we wczesnej fazie chemioterapii.

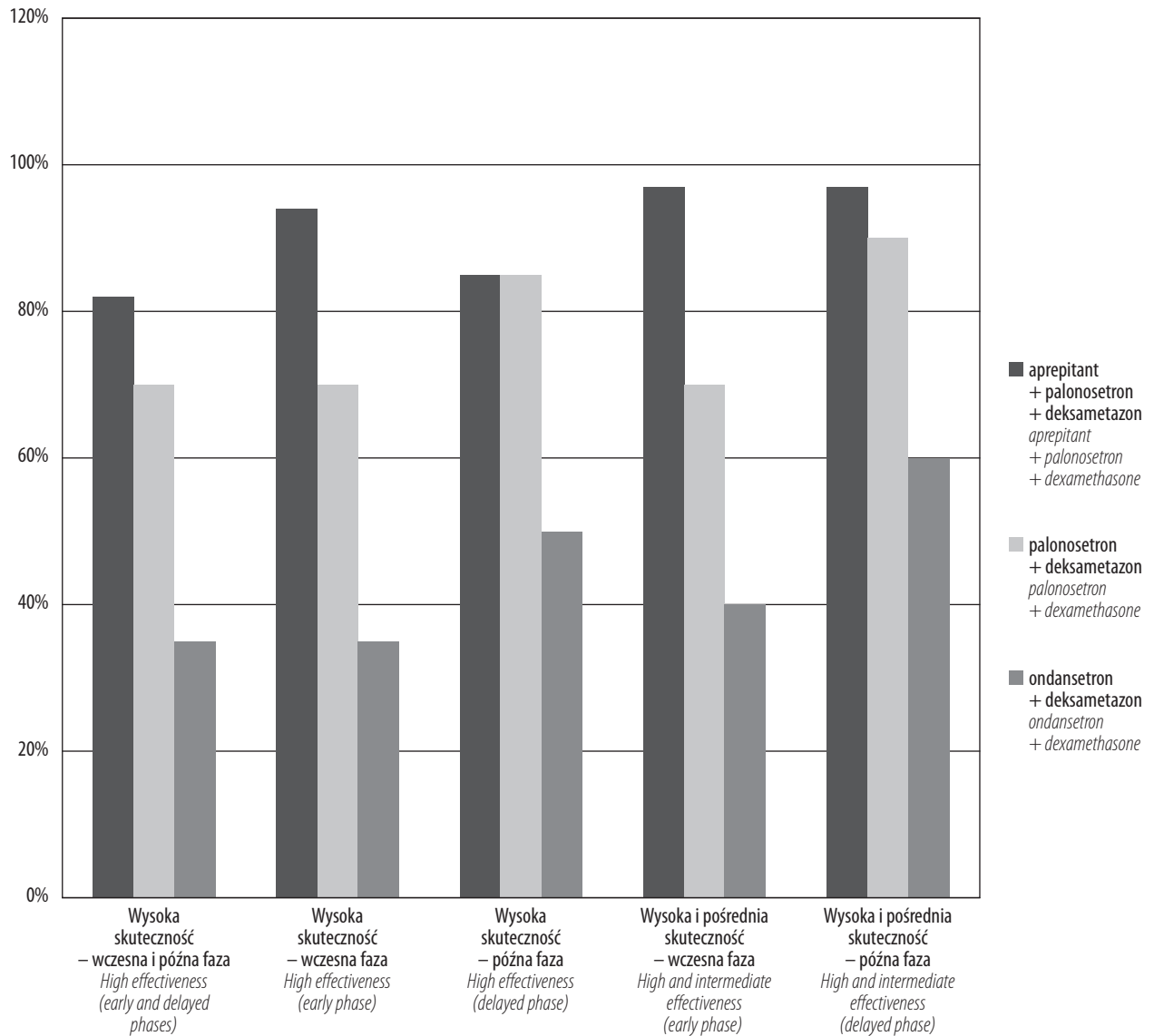
the digestive tract (mucositis) – oral mucosal ulcers, abdominal pain, diarrhea, xerostomia<sup>(1,19)</sup>. The study by Bellin assessed 38 patients (10 males, 28 females), median age 46.9 years, treated by HDC with subsequent HSCT originating from peripheral blood and/or bone marrow. In this group, 74% of patients received autologous and 26% – allogenic stem cells. Patients participating in this study considered oral pain, nausea and vomiting, diarrhea and fatigue/weakness as the most cumbersome complications associated with the transplantation procedure. Oral mucositis was considered the worst complication of HDC (42% of responders), followed by nausea and vomiting (13%)<sup>(19)</sup>. Development of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) was associated with significant deterioration of the patients' quality of life.

Inhibitors of serotonin receptor activity, combined with dexamethasone, significantly reduce the number of episodes of vomiting at early phases of chemotherapy. Nevertheless, HDC-related delayed nausea and vomiting still pose a considerable problem. Recently introduced two novel drugs – palonosetron and aprepitant – have been registered for prevention of early and delayed CINV. Palonosetron is a second-generation serotonin receptor blocker. It features considerably greater affinity to the receptor and longer half-time compared with first-generation 5-HT<sub>3</sub> inhibitors. Aprepitant is the first representative of a novel class of antiemetic drugs – neurokinin-1 (NK1) receptor inhibitors. Registration of these novel compounds resulted in considerable changes in current standards of antiemetic treatment in hematology and oncology<sup>(16,20,21)</sup>.

At least three studies evaluated the effectiveness of palonosetron in preventing CINV compared with other 5-HT<sub>3</sub> receptor inhibitors<sup>(22-24)</sup>. Results of these clinical trials confirmed equal effectiveness if not superiority of palonosetron as compared with first-generation serotonin receptor antagonists. However, these studies met with critique on the part of some investigators due to heterogeneity of study population and non-institution

| Leczenie<br>Regimen   | Wysoka skuteczność<br>– fazy wczesna<br>+ późna (%)<br>Highly effective (early and<br>delayed phases) (%) | Wysoka skuteczność<br>– faza wczesna (%)<br>Highly effective<br>– early phase (%) | Wysoka skuteczność<br>– faza późna (%)<br>Highly effective<br>– delayed phase (%) | Wysoka i pośrednia<br>skuteczność<br>– faza wczesna (%)<br>High and intermediate<br>effectiveness<br>– early phase (%) | Wysoka i pośrednia<br>skuteczność<br>– faza późna (%)<br>High and intermediate<br>effectiveness<br>– delayed phase (%) |
|---|---|---|---|--|--|
| <b>Schemat trójlekowy:<br/>aprepitant, palonosetron,<br/>deksametazon</b><br><i>Three-drug regimen: aprepitant,<br/>palonosetron, dexamethasone</i> | 82  | 94  | 85  | 97   | 97   |
| <b>Palonosetron<br/>+ deksametazon</b><br><i>Palonosetron + dexamethasone</i>   | 70  | 70  | 85  | 70   | 90   |
| <b>Ondansetron<br/>+ deksametazon</b><br><i>Ondansetron + dexamethasone</i>   | 35  | 35  | 50  | 40   | 60   |

Tabela 2. Skuteczność badanych schematów leczenia przeciwwymiotnego w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po chemioterapii BEAM  
Table 2. Effectiveness of antiemetic regimens studies in preventing BEAM chemotherapy-related nausea and vomiting



Rys. 1. Skuteczność stosowanych schematów leczenia przeciwwymiotnego  
 Fig. 1. Effectiveness of antiemetic regimens studied

Nadal znaczącym problemem pozostają jednak nudności i wymioty pojawiające się w fazie późnej po HDC. Ostatnio dwa nowe leki: palonosetron i aprepitant, zostały zarejestrowane do zapobiegania CINV występujących we wczesnej i późnej fazie. Palonosetron jest lekiem drugiej generacji antagonistów receptora serotoninowego. Cechuje się zdecydowanie większym powinowactwem do receptora i dłuższym okresem półtrwania w porównaniu z antagonistami 5-HT<sub>3</sub> pierwszej generacji. Z kolei aprepitant jest pierwszym przedstawicielem nowej grupy leków przeciwwymiotnych, antagonistów receptora neurokininowego-1 (NK-1). Rejestracja tych dwóch nowych leków wprowadziła znaczące zmiany w standardach leczenia przeciwwymiotnego w hematologii i onkologii<sup>(16,20,21)</sup>.

W co najmniej trzech badaniach oceniano skuteczność palonosetronu w zapobieganiu CINV w porównaniu z innymi antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub><sup>(22-24)</sup>. Wyniki tych prób klinicznych

of optimal antiemetic prophylaxis (dexamethasone was administered to 0%, 5% and 63% of patients, respectively). A published meta-analysis encompassing 5 clinical trials confirmed previous reports on effectiveness of palonosetron, but its shortcomings were similar as those mentioned above<sup>(25)</sup>.

Another paper<sup>(26)</sup> assessed the effectiveness of three-drug regimen (aprepitant + palonosetron + dexamethasone). While not a comparative study, its results confirmed a significant control of vomiting (no vomiting in 92.9% of cases) and nausea (no nausea in 59.9%) in patients treated by high CINV risk chemotherapy. Expected are well-designed trials comparing this protocol with historical antiemetic regimens.

Aprepitant is the first NK-1 receptor inhibitor introduced to clinical practice. It is a selective inhibitor, penetrating central nervous system. It is not a peptide derivative and as such is administered orally. First studies dealing with this compound

wskazywały na taką samą skuteczność, a częściowo również wyższość zastosowania palonosetronu w porównaniu z inhibitorami receptora serotoninowego pierwszej generacji. Badania te spotkały się z krytyką niektórych uczonych z uwagi na heterogenność badanej populacji oraz fakt, że chorzy nie otrzymywali optymalnej terapii przeciwwymiotnej (tylko 0%, 5% i 63% chorych otrzymywało deksametazon w poszczególnych badaniach). Opublikowana metaanaliza obejmująca 5 badań klinicznych potwierdziła dotychczasowe doniesienia o skuteczności palonosetronu, ale zastrzeżenia do niej były podobne do opisanych powyżej<sup>(25)</sup>.

Inna praca oceniała skuteczność trójlekowego schematu: palonosetron, aprepitant i deksametazon<sup>(26)</sup>. Nie było to badanie porównawcze, lecz jego wyniki dokumentowały znaczącą kontrolę wymiotów (brak wymiotów w 92,8% przypadków) i dobrą kontrolę nudności (brak nudności w 59,9% przypadków) u chorych leczonych chemioterapią o wysokim ryzyku rozwoju CINV. Oczekuje się, że powstaną dobrze zaplanowane badania porównujące powyższy schemat terapii z historycznymi programami leczenia przeciwwymiotnego.

Aprepitant to pierwszy wprowadzony do kliniki antagonist receptoru NK-1. Jest inhibitorem selektywnym, penetrującym do ośrodkowego układu nerwowego. Należy do leków niebędących peptydami i jest podawany drogą doustną. W pierwszych poświęconym mu pracach badawczych został zastosowany w zapobieganiu CINV po chemioterapii o wysokim ryzyku rozwoju NiW. Badania te udowodniły, że skuteczność aprepitantu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem jest niższa w porównaniu z efektem antagonistów receptora serotoninowego<sup>(27-29)</sup>. Z tego względu aprepitant nie może zastąpić antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> w zapobieganiu ostrym NiW po chemioterapii. Z kolei dodanie aprepitantu do dwulekowego programu: antagonist receptoru serotoninowego + deksametazon, w znaczący sposób podnosi jego skuteczność w zapobieganiu CINV<sup>(30-32)</sup>. Ponadto w pięciu pierwszych badaniach aprepitant okazał się bardzo skuteczny w zapobieganiu późnym CINV.

Z naszego badania wynika, że trójlekowy schemat leczenia przeciwwymiotnego oparty na aprepitancie, palonosetronie i deksametazonie jest znacząco skuteczniejszy od programów dwulekowych: antagonist receptoru serotoninowego + deksametazon, w zapobieganiu nudnościom i wymiotom zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie po wysokodawkowej chemioterapii BEAM. Oczywiście, konieczne są dalsze badania, w tym randomizowane, wieloośrodkowe, aby ostatecznie ocenić wartość przedstawionego powyżej schematu trójlekowego w zapobieganiu CINV w trakcie wykonywania procedur przeszczepiania komórek macierzystych krwiotworzenia.

Istnieje wiele czynników, które wpływają na rozwój NiW w trakcie HSCT. Reżimy przygotowawcze: wysokodawkowa chemioterapia lub chemioradioterapia, prowadzą do uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, utrzymującego się przez wiele dni lub tygodni. W efekcie następuje długotrwałe uwalnianie serotoniny i substancji P – czynników długotrwałe wpływających na utrzymywanie się nudności i wymiotów w trakcie HSCT. Dochodzą do tego NiW indukowane leczeniem

assessed its CINV-preventing efficacy in a high-risk setting. In these studies, aprepitant used both in monotherapy and combined with dexamethasone, proved less effective than serotonin receptor antagonists<sup>(27-29)</sup>. Therefore, aprepitant can not replace 5-HT<sub>3</sub> blockers in preventing acute CINV. On the other hand, addition of aprepitant to a two-drug protocol (serotonin receptor blocker + dexamethasone) significantly improved the desired therapeutic response<sup>(30-32)</sup>. Furthermore, in the first five published studies, aprepitant proved highly effective in preventing delayed CINV.

Our results indicate that the three-drug antiemetic regimen based on aprepitant, palonosetron and dexamethasone is significantly more effective than two-drug protocols (serotonin receptor antagonist + dexamethasone) in preventing nausea and vomiting, both early and late after high-dose BEAM chemotherapy. Obviously, further randomized and multicenter trials are necessary, in order to determine precisely the true value of three-drug protocol in preventing CINV during procedures preceding HSCT.

Several factors influence the development of HSCT-associated nausea and vomiting. Preparatory protocols, including high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy, result in a damage of digestive tract mucosa, persisting for several days or even weeks. This causes prolonged secretion of serotonin and substance P – long-acting factors inducing HSCT-associated nausea and vomiting. Additional factors include induction of nausea and vomiting by parenteral medication, anticipation vomiting, vomiting caused by infections developing during the agranulocytosis phase, as well as various antiemetic regimens implemented in particular transplantation centers. This greatly hinders planning of well-designed multicenter trials assessing particular antiemetic regimens and differentiation between CINV and similar conditions resulting from other causes<sup>(1)</sup>.

There are papers assessing the effectiveness of the three-drug regimen evaluated in our study, although their results should also be viewed as preliminary. In an Oregon study, Bubalo et al. used a novel way of administering aprepitant, i.e. for 10-12 days since institution of HDC<sup>(32,33)</sup>. An updated version of ASCO recommendations suggests using this three-drug regimen in every patient subjected to chemotherapy at high risk of developing nausea and vomiting<sup>(16)</sup>. Anyway, we still lack a large enough group of patients receiving such an antiemetic treatment.

When planning future clinical trials focusing on antiemetic prevention in HDC-treated patients, worthy consideration is the use of palonosetron, aprepitant or casopitant, combined with novel antiemetic drugs. These include mainly gabapentin, olanzapine and midazolam. Most promising appears olanzapine, where a high proportion of complete therapeutic responses has been confirmed, particularly when combined with serotonin receptor antagonists and steroids<sup>(34)</sup>. Ghrelin, a peptide secreted by stomach mucosa, stimulates bowel peristalsis, protects gastrointestinal mucosa against toxic damage by several chemical compounds, e.g. ethanol and increases appetite. In experimental studies using ferrets, ghrelin reduced the number of emetic episodes induced by cisplatin<sup>(35)</sup>.

parenteralnym, wymioty antycypacyjne i związane z rozwijającymi się infekcjami w okresie agranulocytozy oraz różne schematy leczenia przeciwwymiotnego stosowane w ośrodkach transplantacyjnych. Utrudnia to dobre zaplanowanie badań wieloośrodkowych oceniających schematy leczenia przeciwwymiotnego i trudności w odróżnieniu CINV od powikłań tego typu związanych z innymi przyczynami<sup>(1)</sup>.

Istnieją już prace oceniające skuteczność badanego przez nas schematu trójlekowego, niemniej również ich wyniki mają charakter wstępny. W badaniu z Oregonu Bubalo i wsp. zastosowali nowatorski sposób podawania aprepitantu, stosując go długotrwale, przez 10-12 dni (od włączenia HDC)<sup>(32,33)</sup>. Pojawiła się też kolejna aktualizacja zaleceń ASCO, sugerująca zastosowanie wspomnianego programu trójlekowego w każdym przypadku chemioterapii o wysokim ryzyku rozwoju NiW<sup>(16)</sup>. Nadal brakuje jednak znacznej grupy chorych, którzy byli leczeni przeciwwymiotnie w ten sposób.

W planowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia przeciwwymiotnego u chorych leczonych HDC można rozważyć zastosowanie palonosetronu, aprepitantu lub casopitantu w połączeniu z nowymi lekami antyemetogennymi. Należą do nich przede wszystkim: gabapentyna, olanzapina i midazolam. Najbardziej obiecujące wydaje się zastosowanie olanzapiny, w przypadku której wykazano istnienie wysokiego odsetka całkowitych odpowiedzi w skojarzonym zastosowaniu tego leku z antagonistami receptora serotoninowego i glikokortykosteroidami<sup>(34)</sup>. Grelina, peptyd wydzielany przez błonę śluzową żołądka, nasila perystaltykę jelit, ochrania błonę śluzową przewodu pokarmowego przed toksycznym wpływem szeregu związków chemicznych (np. etanolu) i zwiększa apetyt. W badaniu na fretkach grelina zmniejszała ilość epizodów wymiotnych indukowanych cisplatyną<sup>(35)</sup>.

Niewiele wiadomo na temat przyczyn nieskuteczności leczenia przeciwwymiotnego u części chorych. Ostatnio opublikowane badanie wskazuje, że nieefektywność terapii może być wynikiem specyficznych zmian w genie kodującym receptor 5-HT<sub>3B</sub><sup>(36)</sup>. Być może zastosowanie farmakogenetyki pozwoli w przyszłości na optymalizację prowadzenia leczenia przeciwwymiotnego.

## WYNIKI I WNIOSKI

Trójlekowy schemat leczenia przeciwwymiotnego jest znacząco bardziej skuteczny niż programy dwulekowe, zwłaszcza w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wczesnym u chorych otrzymujących chemioterapię BEAM przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Trigg M.E., Inverso D.M.: Nausea and vomiting with high-dose chemotherapy and stem cell rescue therapy: a review of antiemetic regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 501-506.

Little is known about possible causes of failure of antiemetic treatment in some patients. Recently published studies indicate that a poor therapeutic response may result from specific alterations in the gene encoding the 5-HT<sub>3</sub> receptor<sup>(36)</sup>. Application of pharmacogenetic techniques might contribute to optimal antiemetic management in the future.

## RESULTS AND CONCLUSIONS

Three-drug antiemetic regimen is significantly more effective than two-drug protocols, particularly in preventing early nausea and vomiting in patients subjected to BEAM chemotherapy prior to HSCT.

2. de Boer-Dennert M., de Wit R., Schmitz P.I. i wsp.: Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5-HT<sub>3</sub> antagonists. *Br. J. Cancer* 1997; 76: 1055-1061.
3. Coates A.S., Abraham S., Kaye S.B.: On the receiving end: patient perception of the side effects of chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1983; 19: 203-208.
4. Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S.: On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 189-195.
5. Roscoe J.A., Morrow G.R., Hickok J.T., Stern R.M.: Nausea and vomiting remain a significant clinical problem: trends over time in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in 1413 patients treated in community clinical practices. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 20: 113-121.
6. Kris M.G.: Why do we need another antiemetic? Just ask. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4077-4080.
7. Glaus A., Knipping C., Morant R. i wsp.: Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Support Care Cancer* 2004; 12: 708-715.
8. Lindley C.M., Hirsch J.D., O'Neill C.V.: Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual. Life Res.* 1992; 1: 331-340.
9. Grunberg S.M., Hesketh P.J.: Control of chemotherapy-induced emesis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1790-1796.
10. Hesketh P.J., Gandata D.R.: Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991; 83: 613-620.
11. Strum S.B., McDermed J.E., Pileggi J. i wsp.: Intravenous metoclopramide: prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a preliminary evaluation. *Cancer* 1984; 53: 1432-1439.
12. Olver I.N., Simon R.M., Aisner J.: Antiemetic studies: a methodological discussion. *Cancer Treat. Rep.* 1986; 70: 555-563.
13. Jordan N.S., Schauer P.K., Schauer A. i wsp.: The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 559-561.
14. Jones R., Nieto Y., Rizzo J.D. i wsp.: The evolution of the evidence-based review: evaluating the science enhances the art of medicine – statement of the Steering Committee for Evidence-Based Reviews of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 819-822.
15. Kris M.G., Tonato M., Bria E. i wsp.: Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2011; 19 suppl. 1: S25-S32.
16. Kris M.G., Hesketh P.J., Somerfield M.R. i wsp.: American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2932-2947.



17. Jordan K., Kinitz I., Voigt W. i wsp.: Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1184-1187.
18. Paul B., Travato J.A., Thompson J. i wsp.: Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic cell support. *J. Oncol. Pharm. Practice* 2010; 16: 45-51.
19. Bellm L.A., Epstein J.B., Rose-Ped A. i wsp.: Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8: 33-39.
20. Navari R.M.: Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments. *Drugs* 2009; 69: 515-533.
21. Navari R.M.: Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 629-644.
22. Gralla R., Lichinitser M., Van Der Vegt S. i wsp.: 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: 1570-1577.
23. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R. i wsp.; 99-04 Palonosetron Study Group: Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473-2482.
24. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. i wsp.: 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: 1441-1449.
25. Botrel T.E., Clark O.A., Clark L. i wsp.: Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support. Care Cancer* 2011; 19: 823-832.
26. Longo F., Mansueto G., Lapadula V. i wsp.: Palonosetron plus 3-day aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2011; 19: 1159-1164.
27. Cocquyt V., Van Belle S., Reinhardt R.R. i wsp.: 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: 835-842.
28. Van Belle S., Lichinitser M.R., Navari R.M. i wsp.: Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 2002; 94: 3032-3041.
29. Campos D., Pereira J.R., Reinhardt R.R. i wsp.: 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: 1759-1767.
30. Chawla S.P., Grunberg S.M., Gralla R.J. i wsp.: Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290-2300.
31. Navari R.M., Reinhardt R.R., Gralla R.J. i wsp.: Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 190-195.
32. Bubalo J.S., Leis J.F., Curtin P.T. i wsp.: A double blinded pilot study of aprepitant vs placebo combined with standard antiemetics for the control of nausea and vomiting during hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 152.
33. Bubalo J.S., Leis J.F., Curtin P.T. i wsp.: A randomized, double-blinded, pilot trial of aprepitant added to standard antiemetics during conditioning therapy for hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (no. 18S): 9112.
34. Navari R.M., Einhorn L.H., Passik S.D. i wsp.: 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: 529-534.
35. Rudd J.A., Ngan M.P., Wai M.K. i wsp.: Anti-emetic activity of ghrelin in ferrets exposed to the cytotoxic anti-cancer agent cisplatin. *Neurosci. Lett.* 2006; 392: 79-83.
36. Tremblay P.B., Kaiser R., Sezer O. i wsp.: Variations in the 5-HT<sub>3B</sub> receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2147-2155.