

# ממדף התרופות

מיכל גולפור

## התוויות

טיפול ב-CINV ברמה אמטוגנית גבוהה Highly emetogenic chemotherapy (HEC) וברמה בינונית Moderately emetogenic chemotherapy (MEC). התרופה אושרה לטיפול בארצות הברית באוקטובר 2014 ובאירופה במאי 2015. בארץ התרופה אושרה לטיפול ונמצאת בסל לשימוש לטיפול ב-CINV. ב-HEC התרופה ניתנת בשילוב עם Dexamethasone. זמינות התרופה בארץ צפויה להיות ביוני 2016.

## דרכי נטילה

בליעה דרך הפה של קפסולה, המכילה שילוב של שני חומרים פעילים: Palonosetron 0.5mg ו-Netupitant 300mg במתן חד פעמי לקורס טיפולי, חצי שעה לפני מתן הטיפול הכימי.

## מרכיבי התרופה

Palonosetron הינו דור חדש של חוסמי סרוטונין-5HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists, החוסם את הרצפטור לסרוטונין מסוג 5HT<sub>3</sub> אשר מופרש בעת מתן טיפול כימי וגורם לבחילה והקאות. לתרופה זו מחצית חיים ארוכה יותר: 40 שעות וזיקה (אפיניות) גבוהה יותר לרצפטור 5HT<sub>3</sub>. היתרון המשמעותי בתרופה זו, בניגוד לחוסמי סרוטונין מהדור הראשון ondasetron ו-granisetron, הוא היעילות גם לבחילה והקאות מאוחרות, למשך חמישה ימים מזמן מתן הטיפול הכימי ולא רק לבחילה והקאות אקוטיות. בנוסף, תרופה זו אינה מאריכה את מקטע QT בבדיקת אק"ג ולכן מתאימה גם למטופלים הסובלים מבעיות קרדיאליות, בשונה מסטרון דור ראשון ondasetron (Zofran).

Netupitant - הינה תרופה החוסמת רצפטור Neurokinin (NK1) במוח, המופעל על ידי נוירורנסמיטר הנקרא Substance P, אשר מופרש בגוף בעקבות מתן טיפול כימי וגורם לבחילות והקאות. לתרופה זו זמן מחצית חיים ארוך יותר - 96 שעות ואפיניות גבוהה יותר לרצפטור NK1, מתרופה חוסמת רצפטור NK1 אחרת Aprepitant.

AKYNZEO®



שם מסחרי: AKYNZEO®

מרכיב פעיל: NETUPITANT 300MG, PALONOSETRON 0.5MG COMBINATION (NEPA)

## כללי

תופעות הבחילה והקאות בקרב חולים אונקולוגים המקבלים טיפול כימי Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) נפוצה ופוגעת באיכות החיים באופן משמעותי.

בחילה והקאה נגרמות כאשר אזור ההקאה במוח משופעל. שני המסלולים הקשורים ל-CINV הם מערכת העיכול ו-Chemoreceptor trigger zone (CTZ). כאשר תאי אנטרוכרומפין הממוקמים בצינורות העיכול מתחלקים במהירות וניזוקים, משתחרר סרוטונין ונקשר לקולטנים האפרנטים של עצב הוואגוס. גירוי זה מעורר בחילה ישירות דרך מרכז ההקאה במוח, או דרך CTZ שנמצא ליד מרכז ההקאה במוח ואינו מוגבל על ידי מחסום דם-מוח, ולכן מגורה בעקבות חשיפה לכימותרפיה בדם. שפעול של אזור ההקאה במוח דרך CTZ, מוביל לגירוי אזור הנשימה והריוור ואף מעורר את שרירי הלוע והבטן להקאה. הנוירורנסמיטרים העיקריים הקשורים לשפעול של CTZ ב-CINV הם סרוטונין ו-Substance P.

כיום, עם התפתחות הטיפול התרופתי למניעת תופעה זאת, מטופלים מדווחים על צמצום ואף מניעה של ההקאות החרפות, אולם תחושת הבחילה וההקאות המאוחרות עדיין מהווה מטרד שהטיפול הקיים אינו נותן לה מענה מספק.

מיכל גולפור, RN, MHA, אחות אחראית מחלקה אונקולוגית, Michal.golpur@sheba.health.gov.il  
מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

## היענות לטיפול פומי

הספרות מדברת על מספר מאפיינים התורמים להצלחת הטיפול והם: טיפול יעיל בעל פרופיל בטיחותי גבוה, רמת יעילות גבוהה ונוח ופשוט לשימוש.

לאחות האונקולוגית תפקיד חשוב במתן מידע, ליווי והערכת היענות המטופל לנטילת הטיפול בהצלחתו. למתן טיפול זה באופן פומי וחד פעמי למחזור טיפול כימי, יתרון רב במניעה וצמצום תופעת הבחילה וההקאות לאחר טיפול כימי, תוך שיפור איכות חייו.

## מקורות

Gralla, R., Bosnjak, S., Honsta, A., Balsler, C., Rizzi, G., Rossi, G., . . . Jordan, K. (2014). A phase 3 study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over repeated cycles of chemotherapy. *Annals of Oncology*, 25, 1333–1339.

Hesketh, P., Rossi, G., Rizzi, G., Palmas, M., Alyasova, A., Bondarenko, I., Lisyanskaya, A., & Gralla, R. J. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose ranging pivotal study. *Annals of Oncology*, 25(7), 1340–1346.

Rojas, C. & Slusher, B. S. (2012). Pharmacological mechanism of 5-HT<sub>3</sub> and tachykinin NK-1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*, 684(1–3), 1–7.

(Emend). בדומה לה, גם היא מדכאת מסלול פירוק רעלים ותרופות בכבד CYP3A4, ולכן בטיפול בה יש חשיבות בהפחתת מינון הטיפול בסטרואידים בכ-50%.

## בטיחות

תופעות הלוואי השכיחות הן: כאבי ראש, חולשה, אי נוחות במערכת העיכול ועצירות. מרבית התופעות בחומרה קלה עד בינונית.

## יתרונות הטיפול ב-Akynzeo

מנה אחת, בעלת פעילות כפולה, המונעת בחילה והקאות למשך חמישה ימים, בניגוד לטיפול הקיים בו ניתן שילוב של טיפול פומי ותוך ורידי, וכן יש להמשיך ליטול כדורים גם ביום השני והשלישי מתחילת הטיפול הכימי.

לתרופה אפקט סינרגיסטי ולכן היא יעילה יותר במניעת CINV, מאשר מתן כל אחת מהתרופות בנפרד.

היענות הצוות המטפל להנחיות המקצועיות הבינלאומיות, הינה אחד מהמדדים המשמעותיים להצלחת הטיפול ב-CINV. עבודות הראו, כי אחוז המטופלים המקבלים את הטיפול המלא על פי ההנחיות המקצועיות בעולם הוא כ-50% ויש מקום רב לשיפור ההיצמדות לטיפול.

ארגונים בינלאומיים המפרסמים הנחיות מקצועיות, כגון: ASCO, NCCN, ו-MASCC עוסקים רבות ומעדכנים את ממצאי המחקרים באופן שוטף. החל משנת 2016 Akynzeo נכנסה התרופה לרשימת התרופות המומלצות, כאחת האפשרויות לטיפול בבחילות והקאות ברמה גבוהה ובינונית.