



Olanzapine: een aanwinst tegen nausea en braken door chemotherapie

Referentie

Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1515725

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

De aanpak van nausea en braken uitgelokt door chemotherapie kwam tot nog toe slechts eenmaal aan bod in Minerva. Op basis van een meta-analyse besloten we dat cannabis een beter anti-emetisch effect heeft bij chemotherapie dan de klassieke anti-emetica. We besloten echter ook dat er onvoldoende vergelijkend onderzoek verricht is met nieuwere anti-emetica (1,2). Een combinatie van 5HT₃-antagonisten, dexamethason en NK₁-antagonisten wordt aanbevolen bij matige tot sterke emetogene chemotherapie (3). Ook zijn er aanwijzingen dat olanzapine kan worden ingezet om therapieresistente chemotherapie-geïnduceerde nausea en braken te behandelen. De huidig beschikbare RCT's die het effect hiervan onderzochten, kampen echter met belangrijke methodologische tekortkomingen, zoals afwezigheid van blindering en powerberekening (4).

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie onderzocht men de effectiviteit van olanzapine in vergelijking met placebo voor de preventie van nausea en braken bij 380 patiënten met een mediane leeftijd van 57 jaar (IQR 28-89 jaar) en een maligne ziekte waarvoor een eerste kuur met hoog emetogene chemotherapie gepland was (5). Als behandeling ging het ofwel om cisplatine (≥ 70 mg/m² lichaamsoppervlakte), al dan niet gecombineerd met andere chemotherapeutica, ofwel om doxorubicine (60 mg/m²) gecombineerd met cyclofosfamide (600 mg/m²). Naast het feit dat patiënten 0, 1 of 2 moesten scoren op de **European (sic, i.e. Eastern) Cooperative Oncology Group (ECOG)**-schaal, waren er tal van exclusiecriteria. Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen, neutropenie, cognitieve stoornissen, cardiovasculaire aandoeningen (ritmestoornissen, ongecontroleerd hartfalen, recent myocardinfarct), ongecontroleerde diabetes mellitus, aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (hersenmetastasen, convulsies) werden uitgesloten. Ook gebruikers van antipsychotica, patiënten onder behandeling met quinolones en alcoholverslaafden konden niet deelnemen aan de studie.

Alle geïnccludeerde patiënten kregen op dag 1 van de chemotherapie volgende anti-emetica: 5HT₃-antagonist (palonosetron, granisetron of ondansetron) + dexamethason 12 mg + een NK₁-receptorantagonist (fosaprepitant of aprepitant); op dag 2: dexamethason 8 mg + aprepitant; op dag 3: dexamethason 8 mg + aprepitant; op dag 4: dexamethason 8 mg. Daarnaast kregen patiënten op dag 1 tot 4 gerandomiseerd ofwel olanzapine (10 mg per dag, oraal), ofwel placebo toegediend. Bij de randomisatie stratificeerde men voor geslacht, toegediende chemotherapie en gebruikte 5HT₃-antagonist. Aan de patiënten werd gevraagd om dagelijks de mate van nausea op een visuele analoge schaal (0=geen nausea, 10=de ergst mogelijke nausea) te scoren, alsook het gebruik van redmedicatie te registreren. Als primaire uitkomstmaten koos men voor afwezigheid van nausea (0 op VAS) gedurende de volledige opvolging van 5 dagen, gedurende de eerste 24 uur en van dag 2 tot dag 5. Er werd gecorrigeerd voor **multiple testing**. De analyse gebeurde volgens **modified intention to treat** (zonder rekening te houden met studie-uitval).

In de olanzapinegroep waren gedurende de eerste 24 uur meer patiënten vrij van nausea dan in de placebogroep (74% versus 45%, $p=0,002$), alsook van dag 2 tot dag 5 (42% versus 25%, $p=0,002$) en gedurende de volledige studieduur van 5 dagen (37% versus 22%, $p=0,002$). Ook voor het secundaire eindpunt (afwezigheid van nausea zonder gebruik van redmedicatie) scoorde de olanzapinegroep statistisch significant beter dan de placebogroep. Tussen de groepen was er geen verschil in eetlust. Sedatie (ernstig in 5% van de gevallen) trad statistisch significant meer op in de olanzapinegroep op dag 2, maar verminderde de volgende dagen en niemand verliet de studie om die reden. Vanuit de hypothese dat een lagere dosis olanzapine mogelijk gepaard gaat met minder sedatie zonder het effect op nausea te verkleinen werd recentelijk een vergelijkbare dubbelblinde gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenter Japanse studie opgezet (6). 710 patiënten die voor de eerste maal behandeld werden met cisplatine (≤ 50 mg/m²) kregen naast een triple therapie met anti-emetica (aprepitant, palonosetron, dexamethason) 5 mg olanzapine of placebo toegevoegd. Ook in deze studie zag men in de olanzapine- versus de placebogroep een statistisch significante daling van het aantal patiënten met nausea en gebruik van redmedicatie van dag 2 tot dag 5 (primaire uitkomstmaat)

(79% met 95% BI 75 tot 83 versus 66 met 95% BI 61 tot 71; $p < 0,0001$), maar ook gedurende de eerste 24 uur en gedurende de volledige studieduur van 5 dagen. De verschillen waren wel kleiner dan in de studie van Navari et al. maar dat zou volgens de auteurs meer liggen aan het feit dat de chemotherapie minder emetogeen was. Slechts één patiënt in de olanzapinegroep had last van slaperigheid op dag 2.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Sommige geneesmiddelen bij chemotherapie zoals cisplatine, doxorubicine en dacarbazine, veroorzaken nausea bij zo goed als alle patiënten (6). Acute nausea of braken begint al tijdens de infuustoediening van het geneesmiddel of binnen 2-6 uur na het infuus. Bij licht emetogene geneesmiddelen is metoclopramide 20 mg effectief. Bij meer emetogene middelen kunnen serotonine 5HT₃-receptorantagonisten (ondansetron 8 mg, tropisetron 5 mg of granisetron 3 mg) i.v. 30-60 minuten vóór infuus toegediend worden. Gelijktijdige toediening van glucocorticoiden (10 mg dexamethason i.v.) verhoogt de werkzaamheid van de behandeling. Metoclopramide 10-30 mg driemaal daags, eventueel gelijktijdig met glucocorticoiden, is effectief bij verlengd en uitgesteld braken (2-6 dagen na infuus van de kankermedicatie). Als metoclopramidebehandeling faalt, kan een serotonine 5HT₃-receptorantagonist (ook beschikbaar voor orale toediening) geprobeerd worden, alsook de toevoeging van aprepitant of een langwerkende serotonineantagonist. Anxiolytische geneesmiddelen voorkomen anticiperende nausea (de loutere angst voor behandeling, bijvoorbeeld geur of aanzicht van het ziekenhuis, kan voldoende zijn om nausea te veroorzaken), bijvoorbeeld lorazepam 1-5 mg p.o., of zelfs i.m. injectie van benzodiazepine een paar uur vóór opname in het ziekenhuis.

Besluit

Deze methodologisch correct opgezette gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde studie toont aan dat het toevoegen van olanzapine aan een anti-emetische triple therapie bij emetogene chemotherapie nausea meer onderdrukt dan placebo. Een gelijkaardige studie toont aan dat 5 mg olanzapine een gelijkaardig effect heeft als 10 mg olanzapine maar gepaard gaat met minder sedatie op dag 2. Bijkomend onderzoek is nodig om te beoordelen of de extra anti-emetogene werking van olanzapine blijft bestaan over meerdere cycli.

Referenties

1. Avonts D. Cannabis als antibraakmiddel bij chemotherapie. *Minerva* 2002;31(3):149-50.
2. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21. DOI: 10.1136/bmj.323.7303.16
3. Behandeling van bijwerkingen van chemotherapie. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 4/05/2017. Laatste contextnazicht: 6/11/2019.
4. Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:214-21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.010
5. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1515725
6. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:242-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3