



Palonosetron, A Breakthrough Antiemesis for Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV)

Di tengah semakin berkembangnya terapi kanker (khususnya kemoterapi), efek samping mual-muntah akibat kemoterapi (CINV) tetap menjadi perhatian khusus, karena insidennya yang tinggi dan menjadi efek samping kemoterapi yang paling ditakutkan pasien.

Selain berdampak langsung terhadap penurunan kualitas hidup dan penurunan kepatuhan terapi, CINV dapat menimbulkan komplikasi yang mengancam nyawa (misal, dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit, alkalosis, dsb). Oleh sebab itu, dibutuhkan penanganan seoptimal mungkin dalam mengontrol CINV.

Antiemesis golongan antagonis reseptor 5-Hydroxytryptamine 3 (5-HT3) / serotonin subtype 3 merupakan obat dengan potensi antiemesis yang kuat tanpa efek samping terkait dopamin (*dopamine related*), dan direkomendasikan sebagai terapi lini pertama oleh berbagai *guideline* di dunia, seperti *guideline American Society of Clinical Oncology (ASCO)* dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Palonosetron merupakan antiemesis generasi terbaru dari golongan antagonis reseptor 5-HT3 dengan efektifitas yang lebih tinggi dan profil keamanan yang baik, dan telah mendapat *approval* badan pengawas obat dan makanan (FDA) Amerika Serikat pada Juli 2003. Palonosetron bekerja sebagai antagonis reseptor 5-HT3 sehingga mencegah aktivasi / penghantaran sinyal muntah melalui nervus vagus di saluran cerna dan di *chemoreceptor trigger zone*, serta pusat muntah di otak.

Dari sisi farmakologi, palonosetron berbeda dengan antagonis 5-HT3 lainnya (seperti dolasetron, ondansetron, dan granisetron). Karena memiliki waktu paruh terpanjang (40 jam vs 5 - 12 jam untuk antagonis 5-HT3 lain) dan afinitas ikatan tertinggi (minimal 30 kali lebih kuat dibandingkan antagonis 5-HT3 lain), maka palonosetron cukup diberikan sebagai dosis tunggal 0,25mg untuk setiap siklus.

Sifat farmakologi yang hanya dimiliki palonosetron adalah sifat ikatan allosterik, di mana ikatannya dengan sisi alosterik pada reseptor 5-HT3 dapat menyebabkan perubahan bentuk reseptor sehingga afinitas reseptor terhadap palonosetron semakin meningkat (*positive cooperativity*). Sifat farmakologi unik tersebut yang menurut pendapat para ahli dapat menjelaskan superioritas palonosetron terhadap obat sejenisnya, seperti terlihat pada resume uji klinis di bawah ini.

Hingga kini telah ada berbagai uji klinis perbandingan langsung palonosetron dengan antagonis 5-HT3 lainnya (lihat tabel). Hasil uji klinis perbandingan menunjukkan efektifitas palonosetron yang lebih tinggi dengan antagonis 5-HT3 lain. Studi perbandingan *head-to-head* dengan granisetron pada kemoterapi berbasis cisplatin (dilakukan di Jepang, di mana palonosetron belum mendapat *approval*), menunjukkan bahwa palonosetron mencapai *complete response* lebih tinggi pada fase lambat dan sebanding pada fase akut. Sedangkan profil efek samping palonosetron sebanding dengan antagonis 5-HT3 lain.

Tabel: Perbandingan Palonosetron dengan Antagonis 5-HT3 Lain

Studi :	Moderately Emetogenic Chemotherapy		Highly Emetogenic Chemotherapy	
	CR Akut (%)	CR Lambat (%)	CR Akut (%)	CR Lambat (%)
(Yoshizawa, et al) n = 1.114 - Palonosetron - Granisetron			77,5 75,2 (p=ns)	56,8 44,5 (p<0,001)
(Aapro, MS; et al) - Palonosetron (n=223) - Ondansetron (n=221)			64,7 55,8 (p=ns)	42,0 28,6 (p=0,025)
(Gralla; et al) - Palonosetron (n=189) - Ondansetron (n=185)	81,0 68,6 (p=0,0085)	74,1 55,1 (p<0,001)		

Ket : CR: Complete Response; NS: Non Significant

Palonosetron 0,25 mg dosis tunggal saat ini diindikasikan oleh BPOM Indonesia dan FDA Amerika Serikat, serta direkomendasikan oleh NCCN dan ASCO, untuk prevensi CINV pasien yang mendapat kemoterapi *moderately* dan *highly emetogenic* (kategori 1). (LHS)

Referensi:

1. Evidence-Based Prevention of CINV: What's New in ASCO Guidelines? The Journal of Supportive Oncology, 6(2):p71-2
2. Jordan, Karin; et al. Guidelines for Antiemetic Treatment of CINV: Past, Present, and Future Recommendations. The Oncologist, 2007, 12, p143-50
3. Noonan, Kimberly A. The Impact of CINV on the Daily Function and Quality of Life of Patients. Advanced Studies on Nursing, 2005, 3(1), p16-21
4. Aloxi Monograph, ver. 2008
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis, V.1.2009, www.nccn.org
6. Kris, Mark G; et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. 2006 J Clin Oncol, 24(18), p2932-47
7. Nelson, Roxanne. Palonosetron Superior to Granisetron in Preventing Chemotherapy-Induced Emesis. Medscape, 2008, www.medscape.com
8. Sekine, et al. Palonosetron vs Granisetron, Both Combined with Dexamethasone in Preventing CINV Associated with Cisplatin or Anthracycline Plus Cyclophosphamide-based Regimens. American Society of Clinical Oncology, 2008, Abstract
9. Aapro, IMS; et al. Phase III, Double-blind, Randomized Trial of Palonosetron Compared with Ondansetron in Preventing CINV Following Highly Emetogenic Chemotherapy. Annals of Oncology, 2006, 17, p1441-9