

# Développement de protocoles antiémétiques en oncologie: Implication du pharmacien

Danielle Fagnan

## RÉSUMÉ

*Cet article démontre l'implication du pharmacien dans le développement de protocoles antiémétiques en oncologie. Après une revue de la littérature, des algorithmes basés sur le potentiel émétogène des différents antinéoplasiques ont été présentés au personnel oeuvrant en oncologie. À la suite de la venue sur le marché d'un nouveau médicament, l'ondansétron, les algorithmes ont été refaits et sont présentés dans cet article. Grâce aux bons résultats obtenus, les suggestions des pharmaciens concernant les antiémétiques sont maintenant suivies à 100% par l'équipe médicale d'oncologie.*

**Mots clés:** algorithmes; antiémétiques; antinéoplasiques; protocoles

Can J Hosp Pharm 1992;45:93-99

## ABSTRACT

*The pharmacist implication in the development of anti-emetic protocols in oncology is discussed. Following a review of literature, algorithms based on emetic potential of antineoplastic drugs have been presented to the oncology staff. Then, after the commercialization of ondansetron, new algorithms have been elaborated and are presented in this article. Considering the good results obtained, the pharmacists' suggestions concerning antiemetics are completely approved and followed by the oncology staff.*

**Key Words:** algorithms; antiemetics; antineoplastic agents; protocols

Danielle Fagnan, B.Pharm, DPH, Hôpital Royal Victoria, Montréal, Québec.

## INTRODUCTION

Avec le développement constant de protocoles de traitement en chimiothérapie de même que de nouveaux antinéoplasiques, le contrôle des nausées et vomissements devient d'une importance majeure pour assurer la fidélité au traitement et éviter des complications, telles anorexie, déshydratation et malnutrition chez des patients déjà débilisés.<sup>1</sup>

Pour le pharmacien oeuvrant en oncologie et désirant s'impliquer au sein de l'équipe médicale, cet aspect du contrôle des nausées et des vomissements représente un excellent moyen d'intégration.<sup>2</sup>

Cet article relate l'expérience des pharmaciens en oncologie de l'hôpital Royal Victoria de Montréal dans le développement de protocoles antiémétiques en oncologie.

## MÉTHODOLOGIE

En 1988, remarquant l'apparition de protocoles de traitement en chimiothérapie beaucoup plus agressifs et la nécessité d'un contrôle plus adéquat des complications associées à ces traitements, principalement les nausées et vomissements, les pharmaciens décidèrent de s'impliquer activement dans ce domaine.

Après une revue de la littérature, nous avons élaboré nos premiers algorithmes basés sur le potentiel émétogène des différents antinéoplasiques. Ces algorithmes étaient basés sur une combinaison de quatre principaux médicaments, soit: dexaméthasone, métoproclamide, diphenhydramine et lorazépam.<sup>1-5</sup>

La dexaméthasone est utilisée grâce à son mécanisme d'action au niveau central et de son potentiel synergique lorsqu'utilisée en com-

binaison. La diphenhydramine est employée dans la prévention des effets extrapyramidaux ou encore des réactions d'agitation pouvant être causés par le métoproclamide, et le lorazépam, à cause de ses propriétés anxiolytiques et amnésiantes. Finalement, le métoproclamide est encore considéré comme un traitement de choix pouvant contrôler environ 40% des nausées, vomissements, provoqués par la cisplatine lorsqu'utilisé comme agent seul.<sup>1-6</sup>

Nous avons voulu ces algorithmes flexibles afin qu'ils soient plus facilement acceptés par l'équipe médicale en oncologie. C'est pourquoi lors des algorithmes initiaux, plusieurs choix de traitement étaient proposés (perfusion continue, bolus intermittents, etc. . .).

Des régimes antiémétiques post-chimiothérapie pour le patient à la

maison étaient également suggérés, le tout à partir d'une évaluation minutieuse et complète de la littérature.<sup>7</sup>

Ces régimes représentaient une augmentation majeure des doses de métoclopramide comparative-ment à ce qui était utilisé auparavant. Nous avons également présenté lors des algorithmes initiaux des alternatives possibles en cas d'intolérance ou encore de nausées/vomissements réfractaires à des doses adéquates de métoclopramide. C'est ainsi que nous avons adopté le dropéridol comme deuxième choix, ce médicament étant aussi efficace que le métoclopramide mais causant aussi beaucoup plus de somnolence.<sup>8</sup>

En tout, huit algorithmes furent élaborés et présentés par la suite à tous les membres de l'équipe médicale.

## RÉSULTATS

L'équipe médicale fut en général très réceptive aux algorithmes proposés. Évidemment, au début, nous avons rencontré certaines difficultés car les médecins étaient inquiets face à l'utilisation de si hautes doses de métoclopramide mais les résultats étaient là pour prouver l'efficacité des régimes proposés.

Tous les membres de l'équipe médicale ont noté une nette amélioration du contrôle des nausées et vomissements par rapport à ce qui avait été obtenu précédemment. Nous avons essayé au début de quantifier ces résultats, puis finalement nous avons abandonné étant donné l'interprétation, à mon avis, beaucoup trop subjective lors de l'évaluation des nausées et vomissements.<sup>9-10</sup>

En fait, le meilleur indice de l'efficacité de nos algorithmes est l'atteinte de notre objectif. Nos suggestions sont maintenant suivies à 100% et le pharmacien fait partie intégrante de l'équipe médicale.

## DISCUSSION

Malgré les bons résultats obtenus, la complexité sans cesse croissante des traitements de chimiothérapie et par conséquent des effets secondaires associés nous oblige constamment à nous réajuster et également à rechercher de nouveaux médicaments antiémétiques.

La venue de l'ondansétron, un antagoniste spécifique des récepteurs Type 3 (5HT<sub>3</sub>) de la sérotonine représente vraiment un atout majeur dans l'arsenal thérapeutique déjà en place. Ce médicament est en effet efficace comme agent seul chez plus de 60% des patients traités avec la cisplatine et est de plus dépourvu d'effets secondaires extrapyramidaux.

Cependant, le coût de l'ondansétron limite son utilisation. Nous le réservons donc comme second choix à la clinique et comme troisième choix chez les patients hospitalisés après utilisation de doses adéquates de métoclopramide et/ou de dropéridol.<sup>11-12</sup>

La nécessité du développement des connaissances et de l'expertise du pharmacien dans ce domaine est ici illustrée par la présentation de trois cas ou exemples :

### Exemple #1

Depuis bientôt deux ans, nous utilisons un protocole de chimiothérapie contenant de la doxorubicine, de la dacarbazine, de l'ifosfamide et du mesna administrés en perfusion continue pour le traitement des sarcomes.

Pour ce protocole, nous avons utilisé plusieurs régimes antiémétiques mais avec des succès plutôt mitigés. Finalement, nous avons tenté l'essai du protocole suivant : dexaméthasone 10 mg iv, métoclopramide 1 mg/kg, diphenhydramine 25 mg iv pré-chimio suivis par une perfusion continue de métoclopramide 6 mg/kg par jour. La diphenhydramine 25 mg est administrée aux quatre heures pendant

la perfusion de métoclopramide. Depuis ce temps, nous obtenons un contrôle quasi complet des nausées et vomissements avec l'élaboration de ce nouveau régime antiémétique. Notez que de 0 à 2 vomissements par jour est habituellement considéré comme une réponse majeure à un protocole antiémétique.

### Exemple #2

Patient de 22 ans, traité pour un sarcome de Ewing et qui a expérimenté des effets extrapyramidaux avec le métoclopramide et le dropéridol par la suite. Le pharmacien a alors discuté avec le médecin et a suggéré d'essayer un médicament encore en investigation, à ce moment (ie l'ondansétron), médicament qui a d'ailleurs fonctionné à merveille chez notre jeune patient. En effet, nous avons obtenu un contrôle complet des nausées/vomissements sans l'apparition d'aucune réaction d'agitation ou extrapyramidale.

### Exemple #3

Jeune patient avec cancer des testicules, traité avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'étoposide, de la cisplatine, de l'ifosfamide et du mesna (VIP) pendant cinq jours consécutifs. Nous avons successivement essayé chez ce patient des perfusions continues de métoclopramide jusqu'à 9 mg/kg par jour, de dropéridol 30 mg par jour et même d'ondansétron 32 mg par jour avec un contrôle des nausées et vomissements vraiment inadéquat. Le pharmacien a alors proposé au médecin l'usage du dronabinol (delta - 9 tétrahydrocannabinol 1, le principal agent psychoactif de la marijuana) en combinaison avec l'ondansétron 24 mg/jour. Nous avons utilisé une dose de dronabinol de 10 mg pré-chimio et par la suite, une dose de 10 mg à toutes les quatre heures pour quatre doses. Un contrôle

complet des nausées, vomissements fut obtenu avec ce régime antiémétique.<sup>13</sup>

Il faut cependant rappeler que les dérivés de la marijuana sont tout particulièrement efficaces chez des jeunes patients ayant déjà consommé ce produit. Nous devons donc être prudents avec l'utilisation de ces médicaments et choisir nos patients avec discernement.

**Présentation des algorithmes**

Les tableaux suivants vous présentent les huit nouveaux algorithmes élaborés à la suite de la commercialisation de l'ondansétron.

**Algorithme #1:**

Régimes contenant de hautes doses de cisplatine

**Algorithme #2:**

Régimes très fortement émétogènes

**Algorithme #3:**

Régimes fortement émétogènes

**Algorithme #4:**

Régimes modérément émétogènes

**Algorithme #5:**

Régimes faiblement émétogènes

**Algorithme #6:**

Nausées et vomissements réfractaires associés avec radiothérapie

**Algorithme #7:**

Chimiothérapie administrée pendant plusieurs jours consécutifs

**Algorithme #8:**

Patients subissant une transplantation de moëlle osseuse

un contrôle adéquat des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et ainsi améliorer la qualité de vie de nos patients. ✕

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Craig JB, Powell BL. Review: The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
2. Martin JK, Norwood MB. Pharmacist management of antiemetic therapy under protocol in an oncology clinic. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45:1322-8.
3. Merrifield KR, Chaffee BJ. Recent advances in the management of nausea and vomiting caused by antineoplastic agents. *Clin Pharm* 1988; 8:187-99.
4. Gralla RJ, Tyson LB, Kris MG et al. The management of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Med Clin North Am* 1987; 71:289-301.
5. Graves T. Chemotherapy — induced nausea and vomiting: treatment options. *Hosp Formul* 1991; 26:474-88.
6. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC et al. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnesic and anxiolytic effects. *J Clin Oncol* 1985; 3:864-69.
7. Clark R, Kris M, Tyson L et al. Antiemetic (AE) trials to control delayed vomiting following high-dose cisplatin. *Proceedings of ASCO* 1986; 5:1005.
8. Kelly SL, Braun TJ, Meyer TJ et al. Trial of droperidol as an antiemetic in cisplatin chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:469-72.
9. Olver IN, Simon RM, Aisner J. Antiemetics studies: a methodological discussion. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:555-63.
10. Melzack R, Rosberger Z, Hollingsworth ML et al. New approaches to measuring nausea. *Can Med Assoc J* 1985; 133:755-61.
11. Chaffee BJ, Tankanow RM. Ondansetron, the first of a new class of antiemetic agents. *Clin Pharm* 1991; 10:430-46.
12. Milne RJ, Heel RC. Ondansetron therapeutic use as an antiemetic. *Drugs* 1991; 41:574-95.
13. Roxane Laboratories (Boehringer Ingelheim). Monographie du Marinol® (dronabinol); 1990.

**POTENTIEL ÉMÉTIQUE DES ANTINÉOPLASIQUES**

Sévère > 90 %	Élevé 60 - 90 %	Modéré 30 - 60 %	Léger 10 - 30 %	Faible < 10 %
Cisplatine	Sémustine	L-Asparaginase	Bléomycine	Busulfan
Dacarbazine	Carmustine	Mitomycine-C	Hydroxyurée	Chlorambucil
Ifosfamide	Doxorubicine	5-Azacytidine	Melphalan	6-Thioguanine
Streptozocine	Lomustine	Mitoxantrone > 10 mg/m <sup>2</sup>	Étoposide VP-16	Vincristine
Amsacrine	Cyclophosphamide	Méthotrexate > 200 mg/m <sup>2</sup>	Téniposide VM-26	Oestrogènes
Carboplatine	Dactinomycine		Cytarabine	Progestatifs
	Mithramycine		6-Mercaptopurine	Androgènes
	Procarbazine		Méthotrexate Faible dose	Corticostéroïdes
	Daunorubicine		Thiotépa	
	Cytarabine > 500 mg/m <sup>2</sup>		Vinblastine	
	Méchloréthamine		5-FU	

**CONCLUSION**

Cette expérience démontre que le pharmacien a un rôle important à jouer au sein de l'équipe d'oncologie. En travaillant en étroite collaboration avec les médecins, infirmières et patients, il est donc possible d'individualiser les thérapies antiémétiques afin d'assurer

**ALGORITHME #1  
CISPLATINE (50 - 120 mg/m<sup>2</sup>)**

**PRÉ-CHIMIO**

- Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio
  - Métoprocloramide 3 mg/kg iv pré-chimio et 3 mg/kg 2 h post-chimio
  - Diphenhydramine 50 mg iv pré et 2 h post-chimio (dans le même sac que le métoprocloramide)
  - Lorazépam 1 - 2 mg s/l 30 min pré-chimio
- Coût : 20,00\$

Si vomissements non contrôlés  
avec métoprocloramide

Vomissements non contrôlés avec dropéridol ou  
apparition de réactions extra-pyramidales ou  
d'agitation avec le métoprocloramide

- #1
- Dropéridol 10-15 mg iv pré-chimio suivi de 4-5 mg q 2 h x 4 doses
  - Diphenhydramine 25 mg iv avec chaque dose de dropéridol (dans le même sac)
- Coût : 35,00\$

- Dexaméthasone 10 mg iv | pré-chimio
- Ondansétron 8-10 mg iv | pré-chimio
- Suivi d'une perfusion continue d'ondansétron de 1 mg/h pendant 24 h

OU

- Ondansétron 10 mg iv q 4 h x 2 doses
- Coût : 140,00\$

#2 **Perfusion continue**

- Dropéridol 10 mg iv | même
- Diphenhydramine 25 mg iv | sac
- Dropéridol 20 mg iv dans 250 ml de dextrose 5% sur une période de 12 h
- Diphenhydramine 25 mg iv q 4 h pendant la perfusion continue de dropéridol

**ALGORITHME #1  
CISPLATINE (50 - 120 mg/m<sup>2</sup>)**

**POST-CHIMIO — THÉRAPIE DE MAINTIEN**

- Métoprocloramide 30 mg po qid prn x 4 jours
  - Diphenhydramine 25 mg po qid prn x 4 jours
- Coût : 2,00\$

OU

- Prochlorpérazine 20 mg po qid prn x 4 jours
  - Diphenhydramine 25 mg po qid prn x 4 jours
- Coût : 7,00\$

OU

- Ondansétron 8 mg po bid x 5 jours
- Coût : 175,00\$

- Précautions à suivre lors du premier traitement
- Prochlorpérazine 10 mg iv q 4 h prn #10
- Coût : 7,70\$

- Pour les cas réfractaires, si le médecin est d'accord
- Ajouter la dexaméthasone 4 mg po tid x 2 - 3 jours
- Coût : 7,70\$

**ALGORITHME #2**  
**SÉVÈRE > 90 %**

**PRÉ-CHIMIO**

- Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio
  - Métoprolamide 2 mg/kg iv pré et post-chimio | même
  - Diphenhydramine 50 mg iv pré et post-chimio | sac
  - Lorazépam 1 - 2 mg sl
- Coût : 15,00\$

Intolérance au métoprolamide ou vomissements non contrôlés

Dexaméthasone 10 mg iv  
Ondansétron 8 mg iv  
pré & post-chimio  
Coût : 70,00\$

Vomissements non contrôlés  
et pas d'effets secondaires

Augmenter l'ondansétron : 12 mg iv pré & post-chimio  
Coût : 105,00\$  
Dose maximale : 16 mg pré & post-chimio  
Coût : 140,00\$

**POST-CHIMIO — THÉRAPIE DE MAINTIEN**

OU

- Métoprolamide 30 mg po q 6 h prn x 4 jours
- Diphenhydramine 25 mg po q 6 h prn x 4 jours

OU

- Prochlorpérazine 20 mg po q 6 h prn x 4 jours
- Diphenhydramine 25 mg po q 6 h prn x 4 jours

- Ondansétron 8 mg po bid prn x 3 jours
- Coût : 105,00\$

Précaution : Prochlorpérazine 10 mg ir q 4 h prn #10

Cas réfractaires : Ajouter dexaméthasone 4 mg po tid x 2 - 3 jours, si le médecin est d'accord

**Exceptions**

1. Patients externes
  - a. Adria 60 mg/m<sup>2</sup> : Métoprolamide 3 mg / kg iv pré et post-chimio Cyclo 1200 mg/m<sup>2</sup>
  - b. CAP (Cyclo, Adria, Cisplat) : Métoprolamide 3 mg / kg iv pré et post-chimio
2. Patients hospitalisés  
Adria / Dacarbazine / Ifosfamide / Mesna (CALGB 8692) DHAP VPIP

Métoprolamide 1 mg / kg iv pré-chimio  
Diphenhydramine 25 mg iv pré-chimio | jour #1 seulement  
Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio  
suivi d'une perfusion continue de  
Métoprolamide 0,25 mg / kg / h pendant 24 h  
Diphenhydramine 25 mg iv q 4 h pendant la perfusion de métoprolamide  
Coût : 25,00\$

**ALGORITHME #3**  
**ÉLEVÉ 60 - 90 %**

**PRÉ-CHIMIO**

- Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio
  - Métoprolamide 1 - 2 mg/kg iv pré et post-chimio | même
  - Diphenhydramine 25 mg iv pré et post-chimio | sac
  - Lorazépam 1 - 2 mg sl 30 min pré-chimio
- Coût : 10,00\$

Intolérance au métoprolamide ou vomissements non contrôlés

Dexaméthasone 10 mg iv  
Ondansétron 8 mg iv pré & post-chimio  
Coût : 70,00\$

Vomissements non contrôlés  
et pas d'effets secondaires

Dexaméthasone 10 mg iv  
Ondansétron 12 mg iv pré & post-chimio  
Max : 16 mg iv pré & post-chimio

**POST-CHIMIO**

Thérapie de maintien idem algorithme #2.

**ALGORITHME #4**  
**MODÉRÉ 30 - 60 %**

**PRÉ-CHIMIO**

- |                           |           |                                   |      |
|---------------------------|-----------|-----------------------------------|------|
| — Dexaméthasone 10 mg iv  |           | — Dexaméthasone 10 mg iv          |      |
| — Métoproclamide 20 mg po | <u>OU</u> | — Métoproclamide 0,5 - 1 mg/kg iv | même |
| — Lorazépam 1 mg sl       |           | — Diphenhydramine 25 mg iv        | sac  |
| Coût : 2,00\$             |           | — Lorazépam 1 mg sl               |      |

Intolérance au métoproclamide ou vomissements non contrôlés

Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio  
Ondansétron 8 mg iv pré-chimio ou 8 mg po  
Coût : 35,00\$

**POST-CHIMIO — THÉRAPIE DE MAINTIEN**

- Métoproclamide 10 - 20 mg po q 4 h prn #30  
Coût : 1,00\$
- ou
- Prochlorpérazine 10 - 20 mg po q 4 - 6 h prn #30  
Coût : 5,00\$
- ou
- Ondansétron 8 mg po bid prn x 1 - 2 jours  
Coût : 34,80\$ - 70,00\$
- Précaution : Prochlorpérazine 10 mg ir q 4 - 6 h prn #10

**ALGORITHME #5**  
**LÉGER < 30 %**

Aucun antiémétique habituellement nécessaire en pré-chimio

Métoproclamide 10 - 20 mg po q 4 h prn #30  
ou  
Prochlorpérazine 10 - 20 mg po q 4 - 6 h prn #30

**ALGORITHME #6**  
**Pour les cas RÉFRACTAIRES**

Nausées et vomissements réfractaires associés avec la radiothérapie principalement au niveau de la partie supérieure de l'abdomen et de la région épigastrique

— Ondansétron  
8 mg po 1 à 2 h avant la radiothérapie  
et par la suite  
8 mg po bid pendant 2 à 5 jours

Coût : 70,00\$ - 170,00\$

**ALGORITHME #7**  
**CHIMIOTHÉRAPIE ADMINISTRÉE PENDANT PLUSIEURS JOURS CONSÉCUTIFS**

**PRÉ-CHIMIO**

- Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio à chaque jour
  - Métoprocloramide 2 mg/kg iv pré & post-chimio à chaque jour | même
  - Diphenhydramine 50 mg iv pré & post-chimio à chaque jour | sac
  - Lorazépam 1 mg sl pré-chimio à chaque jour
- Coût : 15,00\$

Intolérance au métoprocloramide ou vomissements non contrôlés pour patients hospitalisés seulement

Vomissements non contrôlés avec dropéridol ou apparition de réactions extrapyramidales ou d'agitation avec le métoprocloramide

- Dexaméthasone 10 mg iv pré-chimio
- Dropéridol 10 mg iv pré-chimio
- Diphenhydramine 50 mg iv pré-chimio
- Dropéridol 4 mg iv post-chimio
- Diphenhydramine 25 mg iv post-chimio
- Lorazépam 1 mg sl pré-chimio à chaque jour

- Dexaméthasone 10 mg iv et
- Ondansétron 8 mg iv pré & post-chimio à chaque jour
- Lorazépam 1 mg sl pré-chimio à chaque jour

**POST-CHIMIO**

**Thérapie de maintien idem algorithme #2**

**ALGORITHME #8**  
**PATIENTS SUBISSANT UNE TRANSPLANTATION DE MOËLLE OSSEUSE**

**PRÉ-CHIMIO**

- Métoprocloramide 3 mg / kg iv pré-chimio suivi par une perfusion continue de 0,5 mg / kg / h pendant 20 h chaque jour
- Coût : 40,00\$

**OU**

- Dropéridol 10 mg iv pré-chimio suivi par une perfusion continue de 1,5 mg / h pendant 20 h chaque jour
- Coût : 45,00\$

- + Diphenhydramine 50 mg iv dans le même sac que le métoprocloramide ou le dropéridol et par la suite, diphenhydramine 25 mg iv q 4 h pendant la perfusion de métoprocloramide ou dropéridol

- + Lorazépam 1 - 2 mg sl à chaque jour

**OU**

- Ondansétron 8 mg iv pré-chimio suivi d'une perfusion continue de 1 mg / h pendant 24 h à chaque jour
- Coût : 110,00\$

- + Lorazépam 1 - 2 mg sl à chaque jour

**OU**

- Ondansétron 10 mg iv pré-chimio suivi de 10 mg iv q 4 h x 2 doses

- + Lorazépam 1 - 2 mg sl à chaque jour