

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MUČNINE I POVRAĆANJA UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM

CROATIAN GUIDELINESS FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

RUDOLF TOMEK, EDUARD VRDOLJAK, DAMIR VRBANEC, DAMIR NEMET, VIŠNJA MATKOVIĆ,
STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, RENATA DOBRILA DINTINJANA, ANTE BOLANČA,
MIRO SAMARŽIJA, MARIJA PETKOVIĆ*

Deskriptori: Protutumorski lijekovi – neželjeni učinci; Mučnina – kemijski izazvana, prevencija; Povraćanje – kemijski izazvano, prevencija; Antiemetici – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. 70–80% bolesnika liječenih kemoterapijom izloženo je mučnini i povraćanju. Mučnina i povraćanje važne su nuspojave onkološkog liječenja te značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, a često uzrokuju odgodu i prekid liječenja (slabiju suradljivost bolesnika tijekom liječenja). Ključno načelo antiemetske kontrole je prevencija. Trenutačno dostupni antiemetski lijekovi (kortikosteroidi, antagonisti 5-HT₃-receptora i NK-1-antagonisti) primjenjuju se sami ili u kombinaciji. Koji će antiemetik biti primijenjen ovisi o emetogenom potencijalu pojedinoga kemoterapijskog protokola, prethodnom iskustvu s antiemeticima i predispozicijskim čimbenicima sa strane bolesnika. Noviji lijekovi, uključujući antagoniste 5HT₃-receptora druge generacije palonosetron i NK-1-antagonist aprepitant, nude dodatnu kliničku korist u visoko i umjerenom emetogenoj kemoterapiji, posebno za odgodenu mučninu i povraćanje. Namjera ovog antiemetskog vodiča je dosegnuti jedinstvene standarde u zbrinjavanju i liječenju mučnine i povraćanja u Hrvatskoj, a koji bi bili prihvatljivi u našem okruženju – u vodiču su uključeni dostupni lijekovi.

Descriptors: Antineoplastic agents – adverse effects; Nausea – chemically induced, prevention and control; Vomiting – chemically induced, prevention and control; Antiemetics – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Approximately 70–80% of all cancer patients receiving chemotherapy experience nausea and/or vomiting. Nausea and vomiting are important side effects of cancer treatment, which can significantly affect a patient's quality of life, leading to poor compliance with further chemotherapy treatment. The main principle of emesis control is prevention. Currently available antiemetic agents corticosteroids, 5-hydroxytryptamine receptor antagonists, and neurokinin-1 antagonists, are used alone or in combination. Antiemetic regimen should be chosen based on the emetogenic potential of the chemotherapy regimen, previous experience with antiemetics, and patient-specific risk factors. Newer agents, including second generation 5-HT₃ receptor antagonist palonosetron and the NK-1 antagonist aprepitant, offer additional clinical benefit in highly and moderately emetogenic therapy, especially in delayed nausea and vomiting. The aim of this Guidelines is to achieve same standards of care in the treatment of nausea and vomiting across Croatia that are applicable in our environment – only available drugs are included in the Guidelines.

Liječ Vjesn 2009;131:49–53

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (MI-PUK) među najtežim su neželjenim učincima antitumorskog liječenja, čiji intenzitet i incidencija značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, suradljivost bolesnika u liječenju, a često su uzrok odustajanja bolesnika od potencijalno kurativnog liječenja. Mučnina i povraćanje javljaju se kod 70–80% bolesnika prije, za vrijeme i nakon kemoterapije.^{1,2} Također, 10–44% bolesnika iskusi anticipatornu mučninu i povraćanje.^{3–6} Mučnina je za bolesnike češći i važniji problem od povraćanja.⁷ Za razliku od lako mjerljivog povraćanja, mučninu je teško precizno stupnjevat ili pak uopće otkriti. Incidencija mučnine i povraćanja u bolesnika na kemoterapiji ovisi o vrsti kemoterapijskog sredstva i njegovu emetogenom potencijalu, dozi citostatika, protokolu, pauzi između dva ciklusa kemoterapije i načinu na koji se kemoterapija primjenjuje.^{8,9}

Postoje različite podjele antineoplastičkih lijekova u odnosu na njihov emetogeni potencijal. Jedna od najnovijih

svrstava intravenske antineoplastičke lijekove u 4 skupine prema njihovu potencijalu za izazivanje mučnine i povraćanja¹⁰ (tablica 1).

Incidencija mučnine i povraćanja ovisi i o čimbenicima rizika sa strane bolesnika kao što su: loša kontrola povraćanja

* **Klinika za tumore, Zagreb** (dr. Rudolf Tomek, dr. med.), **Centar za onkologiju, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Klinika za hematologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.), **Klinika za ginekologiju, KBC Zagreb** (Višnja Matković, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KB Osijek** (doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KB Sestara Milosrdnica, Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti, Jordanovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Miro Samaržija, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. R. Tomek, Služba za internističku onkologiju i kemoterapiju, Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb, e-mail:rudolf.tomek@kzt.hr

Primljeno: 30. listopada 2008., prihvaćeno: 26. studenog 2008.

Tablica 1. *Emetogeni potencijal intravenskih antineoplastičkih lijekova*
Table 1. *Emetogenic potential of intravenous antineoplastic drugs*

Stupanj / Grade	Lijek / Drug
Razina 4 Visoki emetogeni rizik (>90% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 4 High emetogenic risk (>90% frequency of vomiting without prophylaxis)	Karmustin, Cisplatin, Ciklofosfamid >1,500 mg/m ² Dakarbazin, Meklorektamin, Streptozocin, AC protokol /Carmustine, Cisplatin, Cyclophosphamide >1,500 mg/m ² Dacarbazine, Mechlorethamine, Streptozocin, AC protocol
Razina 3 Umjereni emetogeni rizik (31–90% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 3 Moderate emetogenic risk (31–90% frequency of vomiting without prophylaxis)	Karboplatin, Ciklofosfamid ≤ 1,500 mg/m ² Citarabin > 1 g/m ² , Daktinomycin, Daunorubicin, Doksorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan Oksaliplatin /Carboplatin, Cyclophosphamide 1,500 mg/m ² Cytarabine >1 g/m ² , Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Oxaliplatin
Razina 2 Niski emetogeni rizik (10–30% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 2 Low emetogenic risk (10–30% frequency of vomiting without prophylaxis)	Bortezomib, Cetuximab, Citarabin (100–200 mg/m ²) Docetaksel, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Iksabepilon, Metotreksat, Mitomicin, Mitoksantron, Paklitaksel, Pemetreksed, Temozolomid, Topotecan Trastuzumab /Bortezomib, Cetuximab, Cytarabine (100–200 mg/m ²) Docetaxel, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabine, Ixabepilone, Methotrexate, Mitomycin, Mitoxantrone, Paclitaxel, Pemetrexed, Temozolimus, Topotecan, Trastuzumab
Razina 1 Minimalni emetogeni rizik (<10% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 1 Minimal emetogenic risk (<10% frequency of vomiting without prophylaxis)	Bevacizumab, Bleomicin, Busulfan Fludarabin Kladribin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin /Bevacizumab, Bleomycin, Busulfan Fludarabine Cladribine Vinblastine Vincristine Vinorelbine

pri prethodnoj kemoterapiji, ženski spol, mlađa životna dob, prisutna mučnina, parametri kvalitete života ovisni o zdravstvenom stanju (kronični umor), anamneza povraćanja u trudnoći i/ili povraćanja tijekom vožnje, komorbiditet, alkoholizam u anamnezi smanjuje incidenciju MIPUK.¹¹

U proteklih tridesetak godina široke kliničke primjene cisplatine prepoznato je i opisano nekoliko različitih kliničkih emetskih sindroma. Prepoznavanje tih sindroma značajno je pridonijelo racionalnoj primjeni antiemetičke terapije, posebno prepoznavanje i razlikovanje akutnog od kasnog/odgođenog povraćanja. Klinički se razlikuju sljedeći emetski sindromi:

Akutno povraćanje koje započinje unutar nekoliko minuta do 24 sata nakon primjene kemoterapije i najjače je izraženo nakon 5–6 sati.^{12,13}

Odgodeno povraćanje uzrokovano kemoterapijom javlja se 24 sata nakon primjene kemoterapije i može trajati nekoliko dana.^{12,13} Češće se javlja nakon primjene cisplatine, karboplatine, ciklofosfamida i antraciklina. Odgođeni mučnina i povraćanje osobito su teški za bolesnika, jer se mogućnost njihova nastanka često previdi.

Anticipatorna mučnina i povraćanje javljaju se prije samog početka kemoterapije kod bolesnika koji su imali nekontroliranu mučninu i povraćanje u prethodnom ciklusu te

su psihološki uvjetovani. Anticipatorna mučnina i povraćanje mogu biti izazvani bolničkim mirisom, zvukovima, pogledom na bolnički prostor i osoblje. Nešto su češći kod mlađih bolesnika s ukupnom stopom pojavnosti od 10 do 44%.^{3–6} Najbolji način za sprječavanje anticipatorne mučnine i povraćanja je kvalitetna kontrola akutne i odgođene mučnine i povraćanja od prvog ciklusa kemoterapije.

Cilj rada

Mučnina i povraćanje su neželjene posljedice kemoterapije koje bolesnici svrstavaju među najveće probleme. Ne-liječena mučnina i povraćanje mogu dovesti pored pada u kvaliteti života i do niza poremećaja, koji mogu značajno djelovati na zdravstveno stanje bolesnika. Također, jače izražena mučnina i povraćanje mogu dovesti do nemogućnosti ordinacije daljnje kemoterapije te samim tim ugroziti učinkovitost kemoterapije.

Kako bismo uz ograničene materijalne resurse i svijest o važnosti prevencije mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom optimizirali upotrebu dostupnih lijekova, nametnula se potreba za donošenjem smjernica za prevenciju mučnine i povraćanja. Držimo da je prevencija mučnine i povraćanja kao posljedica ordinacije kemoterapije jedna od najmanje definiranih i lošije provedenih onkoloških terapija, iako danas postoji niz vrlo učinkovitih lijekova, a koji se svi nalaze na listi lijekova HZZO-a. Njihova primjena ne zadovoljava o čemu govori i izrazito niska potrošnja tih lijekova u Hrvatskoj u usporedbi sa zemljama Europe.¹⁵ Osim navedenoga postoji i velika razlika u dostupnosti i stupnju propisivanosti antiemetika i drugih suportivnih lijekova u različitim onkološkim institucijama u Hrvatskoj. Cilj je ovog rada bio definirati nacionalne smjernice za provođenje antiemetičke terapije. Uvjereni smo da je ovo dobar put k boljoj i uniformnijoj prevenciji mučnine i povraćanja.

Način rada

Pri izradi smjernica radna se grupa, koja se sastojala od stručnjaka iz različitih hrvatskih onkoloških ustanova, sastala na nekoliko radnih sastanaka u organizaciji Hrvatske lige protiv raka i Hrvatskog onkološkog društva. Raspravljalo se o važnosti problema prevencije mučnine i povraćanja te aktualnoj situaciji kod nas koja zahtijeva poboljšanje. Nakon uvida u situaciju u različitim ustanovama u RH, uslijedio je pregled dostupne medicinske literature objavljene u zadnjih 10 godina. Ključne riječi korištene za pretraživanje bile su »CINV« (»chemotherapy induced nausea and vomiting«), antiemetici (»antiemetics«), smjernice kliničke prakse (»clinical practice guidelines«).

Nakon uvida u dostupne smjernice dobre kliničke prakse objavljene od MASCC, NCCN, ASCO, ESMO odlučeno je da se izrade nacionalne smjernice kojima bi se osigurali isti standardi prevencije mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom za sve onkološke bolesnike, neovisno o ustanovi u kojoj se liječe.

Prije publiciranja smjernica svi članovi radne grupe kontaktirani su putem elektronske pošte, radi mogućih nadopuna ili primjedbi na konačan sadržaj smjernica. Sve opaske uključene su u završni tekst smjernica koji je odobren od svih autora.

Načela antiemetičke kontrole

1. Cilj je prevencija mučnine i povraćanja, a ne liječenje.
2. Rizik od mučnine i povraćanja kod bolesnika koji primaju umjereno i visoko-emetogenu kemoterapiju ne

prestaje prvog dana njezine ordinacije, već traje najmanje 4 dana.

- Bolesnici moraju biti zaštićeni cijeli period rizika (odgođeni mučnina i povraćanje).
- Oralne i intravenske formulacije antiemetičkih lijekova imaju jednaku učinkovitost.
- Treba uzeti u obzir nuspojave pojedinog antiemetika (procijeniti je li potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega, postoji li indukcija/inhibicija izoenzima citokrom P450).
- Izbor antiemetika treba se temeljiti na emetskom riziku kemoterapijskog protokola, kako onom od akutnog povraćanja tako i onom od kasnog povraćanja te ranijem iskustvu s antiemetičkom terapijom.
- Treba razmotriti ostale moguće uzroke mučnine i povraćanja u bolesnika s tumorom: djelomičnu ili potpunu opstrukciju crijeva, uremiju, vestibularnu disfunkciju.
- Moždane metastaze, elektrolitski disbalans (hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija), konkomitantnu terapiju uključujući opijatnu, gastroparezu induciranu tumorom ili kemoterapijom (vinkristin), psihofiziološke razloge (anksioznost i anticipatornu mučninu i povraćanje).

U proteklih dvadeset godina, od uvođenja antagonista 5-HT₃-receptora u profilaksu/liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, proveden je velik broj dobro dizajniranih kliničkih studija u kojima je ispitana djelotvornost svih antagonista 5-HT₃-receptora i drugih lijekova u liječenju akutnog i, nešto manje, kasnog/odgođenog povraćanja nakon kemoterapije. Tim smo studijama dobili velik broj informacija na temelju kojih je moguće izraditi smjernice za liječenje MIPUK-a utemeljene na dokazima. Najčešće korištene smjernice su one objavljene od Multinational Association of Supportive Care in Cancer, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, i National Comprehensive Cancer Network.^{9,17,18} U tim smjernicama postoji široka podudarnost u svim najvažnijim stavkama, pa su te smjernice vrlo dobra polazna točka i za stvaranje naših nacionalnih smjernica. Važno je napomenuti da u tim smjernicama aprepitant ima dosta važno mjesto.¹⁹ Taj preparat, međutim, još nije dostupan u Hrvatskoj. S obzirom na to u našim preporukama taj će preparat biti naveden samo informativno radi edukacije.

Uobičajena je podjela antiemetičkih lijekova na one s visokim terapijskim indeksom (5-HT₃-antagonisti, NK-1-antagonisti i kortikosteroidi) te na one s niskim terapijskim indeksom (metoklopramid, tietilperazin, olanzapin, dronablon, nabilon).

Antiemetski lijekovi

5-HT₃-antagonisti, (ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron)

Važan su napredak u antiemetičkoj profilaksi.²⁰ Pokazali su se učinkovitima u kontroli akutne mučnine i povraćanja.²¹⁻³⁴ Palonosetron je 5-HT₃-antagonist druge generacije koji ima 100 puta veći afinitet vezanja za 5-HT₃-receptore u usporedbi s 5-HT₃-antagonistima prve generacije (ondansetron, granisetron i dolasetron). Uz to poluvrijeme života u plazmi za palonosetron iznosi 40 sati, što je signifikantno duže od ostalih 5-HT₃-antagonista. Glede nuspojava i sigurnosti palonosetrona ona pak odgovara starijim 5-HT₃-antagonistima.³⁵ Palonosetron se pokazao učinkovitijim u prevenciji odgođene mučnine i povraćanja u odnosu na stariju (I) generaciju 5-HT₃-antagonista.³⁶ Ponavljanje palonosetrona

kod višednevne kemoterapije nije dovoljno dokumentirano, iako je poznato da je primjena sigurna.

Mnoge studije uspoređivale su ondansetron, granisetron, dolasetron mesilat i palonosetron s različitim dozama, načinima primjene i protokolima. Prema tim studijama ondansetron, dolasetron i granisetron djelotvorni su u prevenciji akutne mučnine i povraćanja, ali su manje djelotvorni kada je riječ o odgođenoj mučnini i povraćanju.^{36,37} Dodatak kortikosteroida poboljšava djelotvornost 5-HT₃-antagonista.³⁸ Toksičnost i nuspojave čitave skupine 5-HT₃-antagonista niske su učestalosti i prihvatljive. U standardnim dozama nema toksičnih učinaka koji bi zahtijevali prilagođavanje doze. Najčešće nuspojave su glavobolja, opstipacija i prolazno povišenje razine jetrenih aminotransferaza u serumu.³⁹ U preporučenim dozama jednako su učinkoviti u parenteralnim i peroralnim oblicima.³⁹

NK-1-receptor-antagonisti

U ožujku 2003. FDA je odobrio oralni aprepitant koji selektivno blokira vezanje supstancije P za NK-1-receptore u SŽS-u. Kada se kombinira s 5-HT₃-antagonistima i deksametazonom prije visokoemetogenog protokola s cisplatinom i nastavi s oralnom primjenom zajedno s deksametazonom 2. i 3. dan nakon kemoterapije, značajno poboljšava kontrolu akutne i odgođene mučnine i povraćanja.^{40,41} Odobrena je primjena aprepitanta i za prevenciju mučnine i povraćanja u bolesnika koji primaju umjereno emetogenu kemoterapiju.^{42,43} Metaanaliza 7 randomiziranih kliničkih studija pokazala je da u bolesnika koji primaju visokoemetogenu kemoterapiju NK-1-antagonisti sami ili u kombinaciji sa standardnom terapijom u slučaju akutne emeze nemaju ništa bolji učinak od kontrole, no u slučaju odgođene emeze pokazao se bolji učinak.⁷³ Studije su pokazale da je kombinacija palonosetrona, aprepitanta i deksametazona vrlo učinkovita kod različitih kemoterapijskih protokola s umjerenim i umjereno visokim rizikom od pojave mučnine i povraćanja; 78% bolesnika imalo je kompletan odgovor.⁴³ Aprepitant inducira/inhibira citokrom P450-izoenzime te mijenja metabolizam mnogih lijekova i njihove plazmatske koncentracije.⁴⁵ Stoga ga bolesnici ne smiju uzimati s brojnim lijekovima (pimozid, terfenadin, astemizol, cirsapirid) kako bi se izbjegle nuspojave opasne za život. Jednako tako aprepitant pokazuje i interakcije s nekim kemoterapeutičkim koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (docetaksel, paklitaksel, etopozid, irinotekan, ifosfamid, imatinib, vinorelbin, vinblastin i vinkristin). Aprepitant pokazuje interakcije i s nekimoterapijskim lijekovima (varfarinom, deksametazonom, metilprednizolonom, oralnim kontraceptivima). Njegova primjena s kortikosteroidima zahtijeva redukciju doze. Ako su kortikosteroidi dio kemoterapijskog protokola, dozu ne treba reducirati.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su danas među najčešće upotrebljivanim antiemetičkim. Točan mehanizam njihova antiemetičkog učinka još nije potpuno razjašnjen. Snažan antiemetički učinak dokazan je još prije tridesetak godina.⁴⁶ Kod bolesnika koji primaju kemoterapiju niskog emetogenog potencijala djelotvorni su u monoterapiji. Najjači učinak ipak pokazuju u kombinaciji sa snažnijim antiemetičkim kao što su 5-HT₃ ili NK-1-antagonisti. Djelotvorni su i kod akutnog i odgođenog povraćanja. Premda se mnogi glukokortikoidi upotrebljavaju kao antiemetici, najviše iskustva skupljeno je s deksametazonom i metilprednizolonom pa se oni danas i najčešće upotrebljavaju.

Ostali lijekovi za prevenciju mučnine i povraćanja

Prije pojave antagonista 5-HT₃-receptora dostupni antiemetički lijekovi bili su fenotiazini, benzamidi, antihistaminici, butirofenoni, kortikosteroidi, benzodiazepini i kanabinoide.⁴⁷⁻⁵⁰

Većinu lijekova za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom možemo klasificirati u antagoniste dopamina i antagoniste serotonina. Kombinacije ovih lijekova su u pravilu učinkovitije od pojedinačne primjene. Olanzapin (tiobenzodiazepin) pokazao se učinkovitim kod akutne i odgođene mučnine i povraćanja u studijama faze II kod bolesnika koji primaju protokole s ciklofosamidom, doksorubicinom i/ili cisplatinom, ostale studije pokazuju njegovu učinkovitost kod odgođene i refraktorne mučnine i povraćanja.^{51,52} Mora se oprezno primijeniti kod starijih bolesnika (tip II dijabetesa i hiperglikemija).

**SMJERNICE ZA PRIMJENU
ANTIEMETSKE PROFILAKSE PRILAGOĐENE
DOSTUPNOSTI POJEDINIH LIJEKOVA
U HRVATSKOJ**

**Prevencija mučnine i povraćanja kod visoko
i umjereno emetogene kemoterapije***

Osnovu prevencije čini kombinacija:

5-HT₃-antagonist + deksametazon

Preporuke za doziranje 5-HT₃-antagonista 1. dan

- palonosetron** 0,25 mg iv. 1. dan ili
- ondansetron 8-12 mg (maks. 32 mg) iv. 1. dan ili
- granisetron 0,01 mg/kg (maks. 1 mg) iv. 1. dan ili
- tropisetron 5 mg iv. 1. dan

Preporuke za doziranje 5-HT₃-antagonista 2.–5. dan

- ondansetron 8 mg po. bid ili 16 mg po. na dan (ili 8 mg (maks. 32 mg/dan) iv.
- granisetron 1–2 mg po. na dan ili 1 mg po. bid (ili 0,01 mg/kg (maks. 1 mg) iv.
- tropisetron 5 mg po. (ili iv.)***

Preporuke za doziranje glukokortikoida:

		preporučene doze deksametazona
visoki rizik	akutna faza (1. dan)	12 mg–20 mg 1× na dan
	odgođena faza	8 mg 1× na dan 3–4 dana
umjereni rizik	akutna faza (1. dan)	8 mg 1× na dan
	odgođena faza	8 mg na dan 2–3 dana
mali rizik	akutna faza (1. dan)	4–8 mg 1× na dan

Deksametazon je glukokortikoid izbora jer je široko dostupan i prihvatljive cijene. Može biti zamijenjen i drugim glukokortikoidom u ekvivalentnoj dozi.

Dodatak lorazepam/diazepam

Obavezno u slučaju anticipatorne mučnine i povraćanja. Preporučuje se kod anksioznih bolesnika i bolesnika s povećanim rizikom od nastanka mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (prisutno više faktora rizika). Savje-

* Aprepitant 125 mg po. 1. dan, 80 mg po. na dan, 2–3. dan ili fosaprepitant diglumin 115 mg iv. 1. dan, aprepitant 80 mg po. 2–3. dan dio su optimalne antiemetičke kombinacije, ali nisu na listi lijekova HZZO-a.

** Važno je naglasiti da se palonosetron primjenjuje jednokratno, samo prvog dana ordinacije kemoterapijskog protokola.

*** Kratice: iv. = intravenski, po. = peroralno, sk. = supkutano, im. = intramuskularno

tuje se davanje lorazepama u dozi od 0,5 do 2 mg iv. prije kemoterapije ili 0,5 do 2 mg po. svaka 4–6 h, ili diazepam u dozi od 5 do 10 mg iv. prije kemoterapije ili 2 do 5 mg po. 2–4 puta na dan.

Izbor 5-HT₃-antagonista:

Iako se u različitim kliničkim smjernicama navodi da su različiti 5-HT₃-antagonisti međusobno zamjenjivi u ekvivalentnim dozama, kao i da između iv. i po. primjene nema značajnijih razlika, ostaje problem suradnje bolesnika. Nastavak primjene 5-HT₃-antagonista događa se nakon što bolesnik bude otpušten kući pa nerijetko dolazi do neadekvatnog ili neredovitog uzimanje terapije. Jednom nastalu mučninu i povraćanje kasnije je značajno teže spriječiti. U bolesnika koji povraća nastavak po. primjene 5-HT₃ nema smisla.

Palonosetron se preporučuje kod bolesnika na: cisplatinu, karboplatinu, doksorubicinu, dakarbazinu, visokim dozama ifosfamida, mitoksantronu i protokolima koji sadržavaju kombinaciju antraciklina i ciklofosfamida (FAC, FEC, AC/EC).

Jednokratna iv. primjena osigurava profilaksu mučnine i povraćanja koja je neovisna o suradljivosti bolesnika. Jedini je 5-HT₃-antagonist koji pokriva odgođenu mučninu i povraćanje.

**Prevencija mučnine i povraćanja
kod primjene niskoemetogene kemoterapije**

Niski rizik:

- deksametazon 12 mg po. ili iv. na dan ili
- tietilperazin 6,5 do 13 mg po. ili iv. ili sk. ili im. svaka 4 ili 6 sati
- metoklopramid 10–40 mg po. ili iv. svaka 4–6 sati
- ±difenhidramin 25–50 mg po. svaka 4–6 sati
- ±lorazepam 0,5–2 mg po. ili iv. svaka 4–6 sati

Minimalni:

- bez rutinske profilakse
- ako se jave mučnina i povraćanje unutar 24 sata, valja razmisliti o primjeni antiemetika za primarnu profilaksu kao za niski emetogeni potencijal.

Liječenje probojne mučnine i povraćanja

Opće načelo liječenja probojne mučnine i povraćanja jest primjena lijeka iz druge skupine (dopaminski antagonisti, haloperidol, glukokortikoidi i anksiolitici) pri čemu se preporučuje iv. ili rektalni put primjene. Važno je osigurati adekvatnu hidraciju i korigirati elektrolitske poremećaje. Prije sljedećeg ciklusa kemoterapije treba obratiti pozornost na druge moguće uzroke probojne mučnine i povraćanja kao što su: moždane metastaze, elektrolitske abnormalnosti, tumorska infiltracija gastrointestinalnih organa. Treba razmotriti mogućnost dodavanja aprepitanta, konkomitantnih antiemetika (dopaminskih antagonista – metoklopramida, haloperidola), prilagoditi doze i učestalost primjene 5-HT₃-antagonista, a vezano za individualnu reaktivnost bolesnika kada je riječ o kemoterapijskom protokolu. Ako bolesnik ima dispepsiju, treba dodati H₂-blokator ili inhibitor protonske pumpe.⁵³

LITERATURA

1. Morran C, Smith DC, Anderson DA i sur: Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: A prospective randomized trial of antiemetics. Br Med J 1979;1:1323–4.
2. Jenks K. Importance of nausea. Cancer Nurs 1994;17:488–93.

3. *Nesse RM, Carli T, Curtis GC i sur.* Pretreatment nausea in cancer chemotherapy; A conditioned response? *Psychosom Med* 1980;42:33–6.
4. *Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM i sur.* Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1601–4.
5. *Carey MP, Burish TG.* Anxiety as a predictor of behavioral therapy outcome for cancer chemotherapy patients. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53:860–5.
6. *Morrow GR, Lindke J, Black PM.* Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients: Prs examination of eight clinical characteristics. *J Pain Symptom Manag* 1991;6:215–23.
7. *Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR i sur.* 5-Hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazin efur control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:765–72.
8. *Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ i sur.* Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. *Support Care Cancer* 2005;13:80–4.
9. *Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J i sur.* Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20–8.
10. *Ettinger DS, Bierman PJ Bradbury B i sur.* Antiemesis. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:12–33.
11. *Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R.* Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *N Engl J Med* 1983;309 (13)796.
12. *Kris MG, Gralla RJ, Clark RA i sur.* Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985;3:1379–84.
13. *Roila F, Boschetti E, Tonato M i sur.* Predictive factors of delayed emesis in cisplatin patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. *Am J Clin Oncol* 1991;14:238–42.
14. *Borison HL, Wang S.* Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193–230.
15. *IMS data 2007.*
16. *Dodds LJ.* The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985;10:143–66.
17. *Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR i sur.* American Society of Clinical Oncology guidelines for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932–47 [Erratum, *J Clin Oncol* 2006;24:5431–2.]
18. *Herrstedt J.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007;18:Suppl 2: ii83–ii85.
19. *Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ i sur.* Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822–30.
20. *Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veegt S i sur.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomised phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570–7.
21. *Andrews PL, Bhandari P, Davey PT i sur.* Are all 5-HT3 receptor antagonist the same? *Eur J Cancer* 1992;28A(suppl 19):S2–6.
22. *Grunberg SM, Koeller JM.* Palonosetron: a unique 5-HT3 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced emesis. *Expert Opin Pharmacoter* 2003;4:2297–303.
23. *Grunberg SM, Stevenson LL, Rusell CA i sur.* Dose-ranging phase I study of the serotonin antagonist GR 38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1989;7:1137–41.
24. *Chevallier B.* Efficacy and safety of granisetron compared with high dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin in a single – blind study. *Eur J Cancer* 1990;26:S33–36.
25. *Cupissol DR, Serrou B, Caubel M.* The efficacy of granisetron as prophylactic anti-emetic and intervention agent in high dose cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26:S23–27.
26. *De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB i sur.* Ondansetron compared with high dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Inter Med* 1990;113: 834–40.
27. *Marty M.* A comparative study of the use of granisetron, a selective 5-HT3-antagonist versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26(suppl 1):S28–32.
28. *Marty M, Pouillart P, School S i sur.* Comparison of the 5-HT3 receptor antagonist ondansetron (GR38032F) with high dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322: 816–21.
29. *Soukop M.* A comparison of two doses levels of granisetron in patients receiving high dose cisplatin. *Eur J Cancer* 1990;26(suppl 1):S15–19.
30. *Fraschin G.* Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non cisplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1992;19(4 suppl 10): S41–47.
31. *Kamanabrou D.* Intravenous granisetron establishing the optimal dose. *Eur J Cancer* 1992;28A (suppl 1):S6–11.
32. *Sledge GW Jr, Einhorn L, Nagy C i sur.* Phase III double-blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple-day cisplatin based chemotherapy. *Cancer* 1992;70:2524–8.
33. *Chevallier B.* The control of acute cisplatin induced emesis – a comparative study of granisetron and combination regimen of high dose metoclopramide and dexamethasone. *Br J Cancer* 1993;68:176–80.
34. *Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ i sur.* Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-HT3 antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994;12:2204–10.
35. *Eisenberg P, Fiugeroa-Vadillo J, Zamora R i sur.* Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473–82.
36. *Rubenstein EB, Gralla RJ i sur.* Palonosetron compared with ondansetron or dolasetron for prevention of acute or delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting:combined results of two phase III trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:729, abstract 2932.
37. *Gralla R, Lichinster M, Van Der Veegt S i sur.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomised phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570–7.
38. *Lofthers WS, Pater JL, Zee B i sur.* Phase III double blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron, and evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2966–73.
39. Summary of the European SmPC (Aloxi, Kytril, Navoban, Anzemet).
40. *Mantovani A, Maccio L, Curreli I i sur.* Comparison of the effectiveness of three 5-HT3 receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy (high dose cisplatin) for the treatment of primary head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:428.
41. *Jordan K, Hinke A, Grothery A i sur.* A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3 receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007;15(9):1023–33.
42. *Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ i sur.* The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112–9.
43. *Tremont-Lukats IW, Gonzalez-Barbotoe J, Bruera E i sur.* Metaanalysis of neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 RA) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings* (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:8047.
44. *Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A i sur.* Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol* 2006;4(8):403–8.
45. *Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK i sur.* Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215–23.
46. *Aapro MS, Alberts DS.* High dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7: 11–4.
47. *Gralla RJ, Braun TJ, Itri LM i sur.* Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981;305:905–9.
48. *Wampler G.* The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 1983;23:31–5.
49. *Grossman B, Lessen LS, Cohen P.* Droperidol prevents nausea and vomiting from cisplatin (letter). *N Engl J Med* 1979;301:7.
50. *Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP i sur.* Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 2003;25:578–82.
51. *Passik SD, Navari RM, Jung SH i sur.* A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group Study. *Cancer Invest* 2004;22:383–8.
52. *Herrstedt J.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007;18:Suppl 2: ii83–ii85