

## HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MU<sup>NINE</sup> I POVRA<sup>ANJA</sup> UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM

CROATIAN GUIDELINESS FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY  
INDUCED NAUSEA AND VOMITING

RUDOLF TOMEK, EDUARD VRDOLJAK, DAMIR VRBANEC, DAMIR NEMET, VI<sup>[NJA</sup> MATKOVI<sup>]</sup>,  
STJEPKO PLE<sup>[TINA</sup>, DAMIR GUGI<sup>]</sup>, RENATA DOBRILA DINTINJANA, ANTE BOLAN<sup>A</sup>,  
MIRO SAMAR<sup>IJA</sup>, MARIJA PETKOVI<sup>]</sup> \*

Deskriptori: Protutumorski lijekovi – ne<sup>eljeni</sup> u<sup>inci</sup>; Mu<sup>nina</sup> – kemijski izazvana, prevencija; Povra<sup>anje</sup> – kemijski izazvano, prevencija; Antiemetici – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sa<sup>etak</sup>. 70–80% bolesnika lije<sup>enih</sup> kemoterapijom izlo<sup>eno</sup> je mu<sup>nini</sup> i povra<sup>anju</sup>. Mu<sup>nina</sup> i povra<sup>anje</sup> va<sup>ne</sup> su nuspojave onkolo<sup>kog</sup> lije<sup>enja</sup> te zna<sup>ajno</sup> utje<sup>u</sup> na kvalitetu <sup>ivota</sup> bolesnika, a <sup>esto</sup> uzrokuju odgodu i prekid lije<sup>enja</sup> (slabiju suradljivost bolesnika tijekom lije<sup>enja</sup>). Klju<sup>no</sup> na<sup>elo</sup> antiemetske kontrole je prevencija. Trenuta<sup>no</sup> dostupni antiemetski lijekovi (kortikosteroidi, antagonisti 5-HT<sup>3</sup>-receptora i NK-1-antagonisti) primjenjuju se sami ili u kombinaciji. Koji <sup>je</sup> antiemetik biti primijenjen ovisi o emetogenom potencijalu pojedinoga kemoterapijskog protokola, prethodnom iskustvu s antiemeticima i predispozicijskim <sup>imbenicima</sup> sa strane bolesnika. Noviji lijekovi, uklju<sup>uju</sup> i antagoniste 5HT<sup>3</sup>-receptora druge generacije palonosetron i NK-1-antagonist aprepitant, nude dodatnu klini<sup>ku</sup> korist u visoko i umjerenom emetogenoj kemoterapiji, posebno za odgo<sup>enu</sup> mu<sup>ninu</sup> i povra<sup>anje</sup>. Namjera ovog antiemetskog vodi<sup>a</sup> je dosegnuti jedinstvene standarde u zbrinjavanju i lije<sup>enju</sup> mu<sup>nine</sup> i povra<sup>anja</sup> u Hrvatskoj, a koji bi bili prihvatljivi u na<sup>em</sup> okru<sup>ju</sup> – u vodi<sup>u</sup> su uklju<sup>eni</sup> 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-HT<sup>3</sup> 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.

Lije- Vjesn 2009;131:49–53

Mu<sup>nina</sup> i povra<sup>anje</sup> uzrokovani kemoterapijom (MI-PUK) me<sup>ju</sup> naj<sup>te</sup> im su ne<sup>eljenim</sup> u<sup>incima</sup> antitumorskog lije<sup>enja</sup>, <sup>iji</sup> intenzitet i incidencija zna<sup>ajno</sup> utje<sup>u</sup> na kvalitetu <sup>ivota</sup> bolesnika, suradljivost bolesnika u lije<sup>enju</sup>, a <sup>esto</sup> su uzrok odustajanja bolesnika od potencijalno kurativnog lije<sup>enja</sup>. Mu<sup>nina</sup> i povra<sup>anje</sup> javljaju se kod 70–80% bolesnika prije, za vrijeme i nakon kemoterapije.<sup>1,2</sup> Tako <sup>er</sup>, 10–44% bolesnika iskusi anticipatornu mu<sup>ninu</sup> i povra<sup>anje</sup>.<sup>3–6</sup> Mu<sup>nina</sup> je za bolesnike <sup>e</sup> i va<sup>ni</sup> problem od povra<sup>anja</sup>.<sup>7</sup> Za razliku od lako mjerljivog povra<sup>anja</sup>, mu<sup>ninu</sup> je te<sup>ko</sup> precizno stupnjevati ili pak uop<sup>e</sup> otkriti. Incidencija mu<sup>nine</sup> i povra<sup>anja</sup> u bolesnika na kemoterapiji ovisi o vrsti kemoterapijskog sredstva i njegovu emetogenom potencijalu, dozi citostatika, protokolu, pauzi izme<sup>ju</sup> dva ciklusa kemoterapije i na<sup>inu</sup> na koji se kemoterapija primjenjuje.<sup>8,9</sup>

Postoje razli<sup>ite</sup> podjele antineoplasti<sup>kih</sup> lijekova u odnosu na njihov emetogeni potencijal. Jedna od najnovijih

svrstava intravenske antineoplasti<sup>ke</sup> lijekove u 4 skupine prema njihovu potencijalu za izazivanje mu<sup>nine</sup> i povra<sup>anja</sup><sup>10</sup> (tablica 1).

Incidencija mu<sup>nine</sup> i povra<sup>anja</sup> ovisi i o <sup>imbenicima</sup> rizika sa strane bolesnika kao <sup>to</sup> su: lo<sup>a</sup> kontrola povra<sup>anja</sup>

\* 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 Ple<sup>tina</sup>, dr. med.), Klinika za hematologiju, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.), Klinika za ginekologiju, KBC Zagreb (Vi<sup>nja</sup> Matkovi<sup>]</sup>, dr. med.), Klinika za onkologiju, KB Osijek (doc. dr. sc. Damir Gugi<sup>]</sup>, dr. med.), Klinika za onkologiju, KBC Rijeka (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petkovi<sup>]</sup>, dr. med.), Klinika za onkologiju, KB Sestara Milosrdnica, Zagreb (prof. dr. sc. Ante Bolan<sup>a</sup>, dr. med.), Klinika za pl<sup>u</sup>ne bolesti, Jordanovac, Zagreb (prof. dr. sc. Miro Samar<sup>ija</sup>, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. R. Tomek, Slu<sup>ba</sup> za internisti<sup>ku</sup> onkologiju i kemoterapiju, Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb, e-mail:rudolf.tomek<sup>o</sup> kzt.hr

Primljeno: 30. listopada 2008., prihva<sup>eno</sup>: 26. studenog 2008.

Tablica 1. *Emetogeni potencijal intravenskih antineoplasti-kih lijekova*  
Table 1. *Emetogenic potential of intravenous antineoplastic drugs*

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

pri prethodnoj kemoterapiji, `enski spol, mla|a `ivotna dob, prisutna mu-nina, parametri kvalitete `ivota ovisni o zdravstvenom stanju (kroni-ni umor), anamneza povra}anja u trudno}i i/ili povra}anja tijekom vo`nje, komorbiditet, alkoholizam u anamnezi smanjuje incidenciju MIPUK.<sup>11</sup>

U proteklih tridesetak godina {iroke klini-ke primjene cisplatine prepoznato je i opisano nekoliko razli-utih klini-kih emetskih sindroma. Prepoznavanje tih sindroma zna-ajno je pridonijelo racionalnoj primjeni antiemetskog lije-`enja, posebno prepoznavanje i razlikovanje akutnog od kasnog/odgo|enog povra}anja. Klini-ki se razlikuju sljede}i emetski sindromi:

**Akutno povra}anje** koje zapo-`inje unutar nekoliko minuta do 24 sata nakon primjene kemoterapije i najja-e je izra`eno nakon 5-6 sati.<sup>12,13</sup>

**Odgo|eno povra}anje** uzrokovano kemoterapijom javlja se 24 sata nakon primjene kemoterapije i mo`e trajati nekoliko dana.<sup>12,13</sup> ^e}e se javlja nakon primjene cisplatine, karboplatine, ciklofosfamida i antraciklina. Odgo|eni mu-nina i povra}anje osobito su te{ki za bolesnika, jer se mogu}nost njihova nastanka `esto previdi.

**Anticipatorna mu-nina i povra}anje** javljaju se prije samog po-etka kemoterapije kod bolesnika koji su imali nekontroliranu mu-ninu i povra}anje u prethodnom ciklusu te

su psiholo{ki uvjetovani. Anticipatorna mu-nina i povra}anje mogu biti izazvani bolni-kim mirisom, zvukovima, pogledom na bolni-ki prostor i osoblje. Ne{to su -e{}}i kod mla|ih bolesnika s ukupnom stopom pojavnosti od 10 do 44%.<sup>3-6</sup> Najbolji na-in za sprje-avanje anticipatorne mu-nine i povra}anja je kvalitetna kontrola akutne i odgo|ene mu-nine i povra}anja od prvog ciklusa kemoterapije.

### Cilj rada

Mu-nina i povra}anje su ne`eljene posljedice kemoterapije koje bolesnici svrstavaju me|u najve}e probleme. Ne-lije-ena mu-nina i povra}anje mogu dovesti pored pada u kvaliteti `ivota i do niza poreme}aja, koji mogu zna-ajno djelovati na zdravstveno stanje bolesnika. Tako|er, ja-e izra`ena mu-nina i povra}anje mogu dovesti do nemo-gu}nosti ordinacije daljnje kemoterapije te samim tim ugroziti u-inkovitost kemoterapije.

Kako bismo uz ograni-ene materijalne resurse i svijest o va`nosti prevencije mu-nine i povra}anja uzrokovanih kemoterapijom optimizirali upotrebu dostupnih lijekova, nametnula se potreba za dono{enjem smjernica za prevenciju mu-nine i povra}anja. Dr`imo da je prevencija mu-nine i povra}anja kao posljedica ordinacije kemoterapije jedna od najmanje definiranih i lo{ije provedenih onkolo{kih terapija, iako danas postoji niz vrlo u-inkovitih lijekova, a koji se svi nalaze na listi lijekova HZZO-a. Njihova primjena ne zadovoljava o`emu govori i izrazito niska potro{nja tih lijekova u Hrvatskoj u usporedbi sa zemljama Europe.<sup>15</sup> Osim navedenoga postoji i velika razlika u dostupnosti i stupnju propisivanosti antiemetika i drugih suportivnih lijekova u razli-itim onkolo{kim institucijama u Hrvatskoj. Cilj je ovog rada bio definirati nacionalne smjernice za provo|enje antiemetske terapije. Uvjereni smo da je ovo dobar put k boljoj i uniformnijoj prevenciji mu-nine i povra}anja.

### Na-in rada

Pri izradi smjernica radna se grupa, koja se sastojala od stru-njaka iz razli-utih hrvatskih onkolo{kih ustanova, sastala na nekoliko radnih sastanaka u organizaciji Hrvatske lige protiv raka i Hrvatskog onkolo{kog dru{tva. Raspravljalo se o va`nosti problema prevencije mu-nine i povra}anja te aktualnoj situaciji kod nas koja zahtijeva pobolj{anje. Nakon uvida u situaciju u razli-itim ustanovama u RH, uslijedio je pregled dostupne medicinske literature objavljene u zadnjih 10 godina. Klju-ne rije-i kori{tene za pretra`ivanje bile su »CINV« (»chemotherapy induced nausea and vomiting«), antiemetici (»antiemetics«), smjernice klini-ke prakse (»clinical practice guidelines«).

Nakon uvida u dostupne smjernice dobre klini-ke prakse objavljene od MASCC, NCCN, ASCO, ESMO odlu-eno je da se izrade nacionalne smjernice kojima bi se osigurali isti standardi prevencije mu-nine i povra}anja uzrokovanih kemoterapijom za sve onkolo{ke bolesnike, neovisno o ustanovi u kojoj se lije-e.

Prije publiciranja smjernica svi -lanovi radne grupe kontaktirani su putem elektronske po{te, radi mogu}ih nadopuna ili primjedbi na kona-an sadr`aj smjernica. Sve opaske uklju-ene su u zavr{ni tekst smjernica koji je odobren od svih autora.

### Na-ela antiemetske kontrole

1. Cilj je prevencija mu-nine i povra}anja, a ne lije-e-nje.
2. Rizik od mu-nine i povra}anja kod bolesnika koji primaju umjereno i visoko-emetogenu kemoterapiju ne

prestaje prvog dana njezine ordinacije, ve} traje najmanje 4 dana.

3. Bolesnici moraju biti za{teni cijeli period rizika (odgo|eni mu-nina i povra}anje).
4. Oralne i intravenske formulacije antiemetickih lijekova imaju jednaku u-inkovitost.
5. Treba uzeti u obzir nuspojave pojedinog antiemetika (procijeniti je li potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika, bolesnika s o{te}enjem jetre i bubrega, postoji li indukcija/inhibicija izoenzima citokrom P450).
6. Izbor antiemetika treba se temeljiti na emetskom riziku kemoterapijskog protokola, kako onom od akutnog povra}anja tako i onom od kasnog povra}anja te ranijem iskustvu s antiemetskom terapijom.
7. Treba razmotriti ostale mogu}e uzroke mu-nine i povra}anja u bolesnika s tumorom: djelomi- nu ili potpunu opstrukciju crijeva, uremiju, vestibularnu disfunkciju.
8. Mo` dane metastaze, elektrolitski disbalans (hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija), konkomitantnu terapiju uklju- uju}i opijatnu, gastroparezu induciranu tumorom ili kemoterapijom (vinkristin), psihofiziolo{ke razloge (anksioznost i anticipatornu mu--ninu i povra}anje).

U proteklih dvadeset godina, od uvo|enja antagonista 5-HT<sub>3</sub>-receptora u profilaksu/lije- enje mu-nine i povra}anja uzrokovanih kemoterapijom, proveden je velik broj dobro dizajniranih klini- kih studija u kojima je ispitana djelotvornost svih antagonista 5-HT<sub>3</sub>-receptora i drugih lijekova u lije- enju akutnog i, ne{to manje, kasnog/odgo|enog povra}anja nakon kemoterapije. Tim smo studijama dobili velik broj informacija na temelju kojih je mogu}e izraditi smjernice za lije- enje MIPUK-a utemeljene na dokazima. Naj- e{e kori{tene 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.<sup>9,17,18</sup> U tim smjernicama postoji {iroka podudarnost u svim najva`nijim stavkama, pa su te smjernice vrlo dobra polazna to-ka i za stvaranje na{ih nacionalnih smjernica. Va`no je napomenuti da u tim smjernicama aprepitant ima dosta va`no mjesto.<sup>19</sup> Taj preparat, me|utim, jo{ nije dostupan u Hrvatskoj. S obzirom na to u na{im preporukama taj je preparat biti naveden samo informativno radi edukacije.

Uobi- ajena je podjela antiemetickih lijekova na one s visokim terapijskim indeksom (5-HT<sub>3</sub>-antagonisti, NK-1-antagonisti i kortikosteroidi) te na one s niskim terapijskim indeksom (metoklopramid, tietilperazin, olanzapin, dronablon, nabilon).

### Antiemetski lijekovi

#### 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti, (ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron)

Va`an su napredak u antiemetskoj profilaksi.<sup>20</sup> Pokazali su se u-inkovitima u kontroli akutne mu-nine i povra}anja.<sup>21-34</sup> Palonosetron je 5-HT<sub>3</sub>-antagonist druge generacije koji ima 100 puta ve}i afinitet vezanja za 5-HT<sub>3</sub>-receptore u usporedbi s 5-HT<sub>3</sub>-antagonistima prve generacije (ondansetron, granisetron i dolasetron). Uz to poluvrijeme `ivota u plazmi za palonosetron iznosi 40 sati, {to je signifikantno du`e od ostalih 5-HT<sub>3</sub>-antagonista. Glede nuspojave i sigurnosti palonosetrona ona pak odgovara starijim 5-HT<sub>3</sub>-antagonistima.<sup>35</sup> Palonosetron se pokazao u-inkovitijim u prevenciji odgo|ene mu-nine i povra}anja u odnosu na stariju (I) generaciju 5-HT<sub>3</sub>-antagonista.<sup>36</sup> Ponavljanje palonosetrona

kod vi{ednevne kemoterapije nije dovoljno dokumentirano, iako je poznato da je primjena sigurna.

Mnoge studije uspore|ivale su ondansetron, granisetron, dolasetron mesilat i palonosetron s razli- itim dozama, na- inima primjene i protokolima. Prema tim studijama ondansetron, dolasetron i granisetron djelotvorni su u prevenciji akutne mu-nine i povra}anja, ali su manje djelotvorni kada je rije- o odgo|enoj mu-nini i povra}anju.<sup>36,37</sup> Dodatak kortikosteroida pobolj{ava djelotvornost 5-HT<sub>3</sub>-antagonista.<sup>38</sup> Toksi- nost i nuspojave -itave skupine 5-HT<sub>3</sub>-antagonista niske su u-estalosti i prihvatljive. U standardnim dozama nema toksi- nih u-inaka koji bi zahtijevali prilago|avanje doze. Naj- e{e nuspojave su glavobolja, opstipacija i prolazno povi{enje razine jetrenih aminotransferaza u serumu.<sup>39</sup> U preporu- enim dozama jednako su u-inkoviti u parenteralnim i peroralnim oblicima.<sup>39</sup>

#### NK-1-receptor-antagonisti

U o`ujku 2003. FDA je odobrio oralni aprepitant koji selektivno blokira vezanje supstancije P za NK-1-receptore u S@S-u. Kada se kombinira s 5-HT<sub>3</sub>-antagonistima i deksametazonom prije visokoemetogenog protokola s cisplatinom i nastavi s oralnom primjenom zajedno s deksametazonom 2. i 3. dan nakon kemoterapije, zna- ajno pobolj{ava kontrolu akutne i odgo|ene mu-nine i povra}anja.<sup>40,41</sup> Odobrena je primjena aprepitanta i za prevenciju mu-nine i povra}anja u bolesnika koji primaju umjereno emetogenu kemoterapiju.<sup>42,43</sup> Metaanaliza 7 randomiziranih klini- kih studija pokazala je da u bolesnika koji primaju visokoemetogenu kemoterapiju NK-1-antagonisti sami ili u kombinaciji sa standardnom terapijom u slu- aju akutne emeze nemaju ni{ta bolji u-inak od kontrole, no u slu- aju odgo|ene emeze pokazao se bolji u-inak.<sup>73</sup> Studije su pokazale da je kombinacija palonosetrona, aprepitanta i deksametazona vrlo u-inkovita kod razli- itih kemoterapijskih protokola s umjerenim i umjereno visokim rizikom od pojave mu-nine i povra}anja; 78% bolesnika imalo je kompletan odgovor.<sup>43</sup> Aprepitant inducira/inhibira citokrom P450-izoenzime te mijenja metabolizam mnogih lijekova i njihove plazmatske koncentracije.<sup>45</sup> Stoga ga bolesnici ne smiju uzimati s brojnim lijekovima (pimozid, terfenadin, astemizol, cirsapirid) kako bi se izbjegle nuspojave opasne za `ivot. Jednako tako aprepitant pokazuje i interakcije s nekim kemoterapeutikima koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (docetaksel, paklitaksel, etopozid, irinotekan, ifosfamid, imatinib, vinorelbin, vinblastin i vinkristin). Aprepitant pokazuje interakcije i s nekemoterapijskim 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 me|u naj- e{e upotrebljanim antiemeticima. To- an mehanizam njihova antiemetskog u-inaka jo{ nije potpuno razja{njen. Sna`an antiemetski u-inak dokazan je jo{ prije tridesetak godina.<sup>46</sup> Kod bolesnika koji primaju kemoterapiju niskog emetogenog potencijala djelotvorni su u monoterapiji. Najja- i u-inak ipak pokazuju u kombinaciji sa sna`nijim antiemeticima kao {to su 5-HT<sub>3</sub> ili NK-1-antagonisti. Djelotvorni su i kod akutnog i odgo|enog povra}anja. Premda se mnogi glukokortikoidi upotrebljavaju kao antiemetici, najvi{e iskustva skupljeno je s deksametazonom i metilprednizolonom pa se oni danas i naj- e{e upotrebljavaju.

*Ostali lijekovi za prevenciju mu-nine i povra}anja*

Prije pojave antagonista 5-HT<sub>3</sub>-receptora dostupni antiemetički lijekovi bili su fenotiazini, benzamidi, antihistaminici, butirofenoni, kortikosteroidi, benzodiazepini i kanabinoide.<sup>47-50</sup>

Ve}inu lijekova za prevenciju mu-nine i povra}anja uzrokovanih kemoterapijom mo`emo klasificirati u antagoniste dopamina i antagoniste serotonina. Kombinacije ovih lijekova su u pravilu u-inkovitiije od pojedina- ne primjene. Olanzapin (tiobenzodiazepin) pokazao se u-inkovitim kod akutne i odgo|ene mu-nine i povra}anja u studijama faze II kod bolesnika koji primaju protokole s ciklofosfamidom, doksorubicinom i/ili cisplatinom, ostale studije pokazuju njegovu u-inkovitost kod odgo|ene i refraktorne mu-nine i povra}anja.<sup>51,52</sup> Mora se oprezno primijeniti kod starijih bolesnika (tip II dijabetesa i hiperglikemija).

SMJERNICE ZA PRIMJENU  
ANTIEMETSKE PROFILAKSE PRILAGODENE  
DOSTUPNOSTI POJEDINIH LIJEKOVA  
U HRVATSKOJ

Prevencija mu-nine i povra}anja kod visoko  
i umjereno emetogene kemoterapije\*

*Osnovu prevencije -ini kombinacija:*  
*5-HT<sub>3</sub>-antagonist + deksametazon*

Preporuke za doziranje 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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:*

|                |                      | preporu-ene doze deksametazona |
|----------------|----------------------|--------------------------------|
| visoki rizik   | akutna faza (1. dan) | 12 mg-20 mg 1× na dan          |
|                | odgo ena faza        | 8 mg 1× na dan 3-4 dana        |
| umjereni rizik | akutna faza (1. dan) | 8 mg 1× na dan                 |
|                | odgo ena 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 {iroko dostupan i prihvatljive cijene. Mo`e biti zamijenjen i drugim glukokortikoidom u ekvivalentnoj dozi.

*Dodatak lorazepam/diazepam*

Obavezno u slu-aju anticipatorne mu-nine i povra}anja. Preporu-uje se kod anksioznih bolesnika i bolesnika s pove}anim rizikom od nastanka mu-nine i povra}anja uzrokovanih kemoterapijom (prisutno vi{e 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.

\*\* Va`no 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-HT<sub>3</sub>-antagonista:*

Iako se u razli-itim klini-kim smjernicama navodi da su razli-iti 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti me|usobno zamjenjivi u ekvivalentnim dozama, kao i da izme|u iv. i po. primjene nema zna-ajnijih razlika, ostaje problem suradnje bolesnika. Nastavak primjene 5-HT<sub>3</sub>-antagonista doga|a se nakon {to bolesnik bude otpu{ten ku}i pa nerijetko dolazi do neadekvatnog ili neredovitog uzimanje terapije. Jednom nastalu mu-ninu i povra}anje kasnije je zna-ajno te`e sprije-iti. U bolesnika koji povra}a nastavak po. primjene 5-HT<sub>3</sub> nema smisla.

Palonosetron se preporu-uje kod bolesnika na: cisplatinu, karboplatinu, doksorubicinu, dakarbazinu, visokim dozama ifosfamida, mitoksantronu i protokolima koji sadr`avaju kombinaciju antraciklina i ciklofosfamida (FAC, FEC, AC/EC).

Jednokratna iv. primjena osigurava profilaksu mu-nine i povra}anja koja je neovisna o suradljivosti bolesnika. Jedini je 5-HT<sub>3</sub>-antagonist koji pokriva odgo|enu mu-ninu i povra}anje.

Prevencija mu-nine i povra}anja  
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 mu-nina i povra}anje unutar 24 sata, valja razmisliti o primjeni antiemetika za primarnu profilaksu kao za niski emetogeni potencijal.

*Lije-enje probojne mu-nine i povra}anja*

Op}e na-elo lije-enja probojne mu-nine i povra}anja jest primjena lijeka iz druge skupine (dopaminski antagonisti, haloperidol, glukokortikoidi i anksiolitici) pri -emu se preporu-uje iv. ili rektalni put primjene. Va`no je osigurati adekvatnu hidraciju i korigirati elektrolitske poreme}aje. Prije sljede}eg ciklusa kemoterapije treba obratiti pozornost na druge mogu}e uzroke probojne mu-nine i povra}anja kao {to su: mo`dane metastaze, elektrolitske abnormalnosti, tumorska infiltracija gastrointestinalnih organa. Treba razmotriti mogu}nost dodavanja aprepitanta, konkomitantnih antiemetika (dopaminskih antagonista - metoklopramida, haloperidola), prilagoditi doze i u-estalost primjene 5-HT<sub>3</sub>-antagonista, a vezano za individualnu reaktivnost bolesnika kada je rije- o kemoterapijskom protokolu. Ako bolesnik ima dispesiju, treba dodati H<sub>2</sub>-blokator ili inhibitor protonске pumpe.<sup>53</sup>

## 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. Jenns 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, Feiting 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 efor 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 Vegt 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, Russell 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, Lichinister M, Van Der Vegt 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. *Lofters 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, Grumberg 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 Onco* 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

