

# Prevenција i lečenje mučnine i povraćanja izazvanih antitumorskim lekovima i postupcima

Literatura za rešavanje testa

**UDRUŽENJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA NIŠ**

# Prevenција i lečenje mučnine i povraćanja izazvanih antitumorskim lekovima i postupcima

---

Literatura za rešavanje testa

## Reč autora

Poštovani polaznici kursa,

U toku izlaganja trudili smo se da predstavimo sve novine i tehnike vezane za prevenciju i lečenje mučnine i povraćanja izazvanih antitumorskim lekovima i postupcima.

Za pravljenje vodiča korišćene su preporuke MASCC/ESMO koje su usvojene konsenzusom na konferenciji u Perudji juna 2009. godine, a poslednje ažuriranje aprila 2010. godine.

Test se sastoji od 50 pitanja koja se zasnivaju na prezentovanom materijalu.

**ŽELIMO VAM PUNO USPEHA U REŠAVANJU TESTA!**

**prim. dr Tomislav Vukićević**

**smt Vladana Franeta**

## DEFINICIJA I KLINIČKA SLIKA

Uprkos pojavi novih antiemetika i dalje je značajan procenat bolesnika koji imaju mučnine i povraćanje izazvani hemoterapijom i zračnom terapijom. Mučnina i povraćanje regulisani su iz viših centara nervnog sistema. Impulsi nastaju na dva mesta: na terminalnim završecima aferentnih vlakana N. Vagusa u digestivnom traktu, naročito u proksimalnom delu tankog creva i u četvrtoj moždanoj komori odnosno area postrema gde se nalazi "trigger" zona koju podražavaju metaboliti i strane materije koje su prošle hematoencefalnu barijeru.

Emeza nastala kao posledica hemoterapije može se prema vremenu i načinu nastanka podeliti na: akutnu i odloženu emezu. Akutna počinje nakoliko minuta nakon uključenja terapije i traje do 24 sata od početka terapije, a maksimalno je izražena nakon 5-6 sati od početka terapije. Odložena emeza počinje posle 24 sata od početka terapije i može trajati nakoliko dana. Pored akutne i odložene emeze postoji i refraktarna emeza koja nastaje uprkos adekvatno sprovedenim merama prevencije, a ako se u emezu ugradi psihička komponenta (vizuelne, olfaktivne, auditivne draži) govorimo o anticipacionoj emezi.

**Postoje jasno definisane grupe bolesnika sa povećanim rizikom za emezu kao npr.:**

- ✓ mladje osobe
- ✓ žene, žene s emezom u trudnoći
- ✓ anksiozne osobe
- ✓ osobe s negativnim iskustvom vezanim za ranije lečenje
- ✓ proširenost osnovne bolesti (naročito ako je zahvacen GIST i CNS)

Ako postoji nejasnoca oko individualnog odredjivanja rizika, bolje je primeniti terapiju zavisi rizik.

**Prema emetogenom potencijalu lekovi se dele na 4 grupe (tabela 1):**

- 1) lekovi visokog emetogenog rizika-više od 90% bolesnika ima mučninu i povraćanje
- 2) lekovi umerenog emetogenog rizika-30-90% bolesnika ima mučninu i povraćanje
- 3) lekovi niskog emetogenog rizika-10-30% bolesnika ima mučninu i povraćanje
- 4) lekovi minimalnog emetogenog rizika-manje od 10% bolesnika ima mučninu i povraćanje.

Tabela 1.

KATEGORIJA EMETIGENOG RIZIKA	CITOSTATICI	CITOSTATICI
<b>VISOKA</b> (>90% bolesnika ima mučninu i povraćanje ako se ne primeni antiemetogena terapija)	-A/C kombinacija cisplatin > 50mg/m <sup>2</sup> ciklofosamid > 1500mg/m <sup>2</sup> dakarbazin doksorubicin > 60mg/m <sup>2</sup>	epirubicin > 90mg/m <sup>2</sup> ifosamid > 10mg/m <sup>2</sup> karmustin > 250mg/m <sup>2</sup> mehloretamin streptozocin
<b>UMERENA</b> (30-90% bolesnika ima mučninu i povraćanje ako se ne primeni antiemetogena terapija)	aldesleukin > 12-15MIU/m <sup>2</sup> altretamin amifostin > 300mg/m <sup>2</sup> arsen trioksid azacitidin bendamustin busulfan cisplatin < 50mg/m <sup>2</sup> ciklofosamid < 1500mg/m <sup>2</sup> citarabin > 200mg/m <sup>2</sup> daktinomycin daunorubicin	doksorubicin < 60mg/m <sup>2</sup> epirubicin < 90mg/m <sup>2</sup> idarubicin ifosamid < 10mg/m <sup>2</sup> interferon alfa > 10MIU/m <sup>2</sup> irinotekan karboplatin karmustin < 250mg/m <sup>2</sup> klofarabin melfalan metotreksat > 250mg/m <sup>2</sup> oksaliplatina
<b>NISKA</b> (10-30% bolesnika ima mučninu i povraćanje ako se ne primeni antiemetogena terapija)	amifostin < 300mg/m <sup>2</sup> aldesleukin < 12MIU/m <sup>2</sup> cetuximab citarabin 100-200mg/m <sup>2</sup> docetaksel doksorubicin (lipozomalni) eribulin etopozid fluorouracil floksuridin gemcitabin interferon alfa > 5-10MIU/m <sup>2</sup> iksabepilon kabazitaksel	katumaksumab metotreksat > 50 do 250mg/m <sup>2</sup> mitomicin mitoksantron paklitaksel paklitaksel-albumin panitumumab pemetreksed pentostatin pralateksat romidepsin tiotepa topotekan
<b>MINIMALNA</b> (<10% bolesnika ima mučninu i povraćanje ako se ne primeni antiemetička terapija)	alemtuzumab asparaginaza bevacizumab bleocin busulfan citarabin < 100mg/m <sup>2</sup> decitabin denileukindiftitoks deksrazoksan fludarabin interferon alfa < 5MIU/m <sup>2</sup> kladribin	metotreksat < 50mg/m <sup>2</sup> nelarabin ofatumumab pegaspargaza peginterferon rituksimab temsirolimus trastuzumab valrubicin vinblastin vinkristin vinorelbin

Kombinacija Antraciklina i ciklofosfamida (A/C) iako je u tabeli 1 svrstana u grupu visokog rizika u CHOP protokolu se ipak svrstava u grupu umerenog rizika za nastanak emeze.

**Lekovi koji se primanjuju per os svrstani su u 2 grupe emetogenog rizika (tabela 2):**

1. grupa visokog i umerenog rizika
2. grupa niskog i minimalnog rizika

*Tabela 2.*

KATEGORIJA EMETOGENOG RIZIKA	CITOSTATICI	CITOSTATICI
<b>VISOKI i UMERENI</b>	altretamin busulfan > 4mg/m <sup>2</sup> ciklofosamid > 100mg/m <sup>2</sup> /dan estramustin	etopozid lomustin prokarbazin temozolomid > 75mg/m <sup>2</sup> /dan
<b>NISKI i MINIMALNI</b>	beksaroten busulfan ciklofosamid < 100mg/m <sup>2</sup> /dan dasatinib eroltinib everolimus fludarabin gefitinib hidroksiureja imatinib kapecitabin hlorambucil lapatinib lenalidomid	melfalan merkaptopurin metotreksat nilotinib pazopanib sorafenib sunitinib temozolomid < 75mg/m <sup>2</sup> /dan talidomid tiogvanin topotekan tretionin vandetanib vorinostat

**Postoje 4 stepena emetogenosti radioterapije (tabela 3).**

*Tabela 3.*

KATEGORIJA EMETOGENOSTI	EMETOGENI POTENCIJAL	POLJE ZRACENJA
<b>VISOKA</b>	> 90%	TBI (zracenje celog tela)
<b>UMERENA</b>	30-90%	gornji deo abdomena,
<b>NISKA</b>	10-30%	donji deo toraksa, karlice, kraniospinalna radioterapija
<b>MINIMALNA</b>	< 10%	glava i vrat, ekstremiteti, glava, dojka

# VISOKOEMETOGENA HEMIOTERAPIJA

Kod primene lekova visokog rizika potrebno je primeniti trojnu antiemetsku terapiju. Trojna terapija podrazumeva primenu antagonista 5-hidroksitriptaminskih receptora (5-HT3 antagonisti) prvi dan, kortikosteroide prva tri dana i antagoniste neurokininskih receptora (NK1 antagonisti) tri dana. Primenom 5-HT3 antagonista, kortikosteroida i NK1 antagonista preveniraćemo akutnu, a primenom kortikosteroida i NK1 antagonista odloženu emezu.

Ukoliko nije moguća primena NK1 antagonista potrebna je veća doza kortikosteroida drugog i trećeg dana. Preporučuje se primena deksametazona zbog boljeg učinka no može se primeniti i drugi kortikosteroidi u ekvivalentnoj dozi. Ukoliko uz emezu postoje i dispeptične tegobe preporuka je da se uz trojnu antiemetičku terapiju daju i inhibitori protonske pumpe (IPP) ili antagonisti histaminskih receptora (H2 antagonisti) tabela 4.

Tabela 4.

<b>Preporuke za akutnu i odloženu mučninu i povraćanje kod primene visokoemetogene hemoterapije</b>
5-HT3 antagonisti 1. dan
✓ Palonosetron 0,25mg i.v. (Aloxi)
✓ Granisetron 2mg p.o. 1-2 x ili 0,01mg i.v. (Kytril)
✓ Tropisetron 5mg i.v. (Navoban, Tropisetron)
✓ Ondasetron 16-24 mg p.o. ili 8-24mg i.v. (Zofran)
✓ (dolasetron 100mg p.o.-Anzemet)
+Kortikosteroidi 3-4 dana
✓ Deksametazon 12mg i.v. ili p.o. 1. dan i 8mg i.v. ili p.o. 2-3 dana (uz NK1 antagoniste)
✓ Deksametazon 12mg i.v. ili p.o. 1. dan i 8mg 2x i.v. ili p.o. 2-3 dana (bez NK1 antagonista)
+NK1 antagonisti 1-3 dana
✓ Aprepitant 125mg p.o. 1. dan, 80mg p.o. 2.i3.dan (Emend)
✓ Fosapritant 115mg i.v. 1. dan i Aprepitant 80mg 2. i 3. dan ili Fosapritant 150mg i.v. 1. dan

## LEKOVI UMERENOG EMETOGENOG RIZIKA

Kod ove grupe bolesnika može se primeniti dvojna ili trojna prevencija emeze. Dvojna prevencija akutne emeze se sprovodi primenom 5-HT3 atagonista i kortikosteroida, a trojna primenom 5-HT3, kortikosteroida i NK-1 antagonista. Prevencija odložene emeze se sprovodi primenom kombinacije bilo koja dva leka primenjena u terapiji akutne emeze za ovu grupu tabela 5.

Tabela 5.

<b>Preporuke za terapiju akutne i odložene emeze u primeni umereno emetogene hemoterapije terapije</b>
5-HT3 antagonisti 1. dan (+/- 2. i 3. dan) <ul style="list-style-type: none"><li>✓ palonosetron 0,25mg i.v.</li><li>✓ granisetron 2mg p.o. ili 0,01mg/kg i.v.</li><li>✓ tropisetron 5mg i.v.</li><li>✓ ondasetron 16-24 mg p.o. ili 8-24 mg i.v.</li><li>✓ (dolasetron 100 mg p.o.)</li></ul>
+ kortikosteroidi 3-4 dana ili 1. dan +/- 2-3 dana <ul style="list-style-type: none"><li>✓ deksametason 8 mg i.v. ili p.o. 1. dan i 4 mg i.v. ili p.o. 2. - 3. (uz NK1 antagoniste)</li><li>✓ deksametazon 12 mg i.v. ili p.o. 1. dan i 8mg i.v. ili p.o. 2-3 dana (bez NK1 antagonista)</li></ul>
+/- NK1 antagonisti 1-3. dan <ul style="list-style-type: none"><li>✓ aprepitant 125mg p.o. 1. dan, 80mg p.o. 2. i 3. dana</li><li>✓ fosaprepitant 150mg i.v. 1. dan ili</li><li>✓ (fosaprepitant 115mg 1. dan i aprepitant 80mg 2. i 3. dana)</li></ul>

## LEKOVI NISKOGR EMETOGENOG RIZIKA

Kod ove grupe lekova dovoljno je primeniti jedan lek u prevenciji emeze. Najcesce se preporucuje deksametazon u dozi od 8mg, no u obzir dolazi i monoterapija 5-HT3 antagonista ili primena antagonista dopaminskih receptora.

Tabela 6.

<b>Preporuke za terapiju akutne i odložene emeze u primeni niskoemetogene hemoterapije</b>
Kortikosteroidi 1. dan ✓ deksametazon 4-12mg i. ili p.o.
ili 5-HT3 antagonisti 1. dan ✓ palonosetron 0,25mg i.v. ✓ granisetron 2mg p.o. ili 0,01mg/kg i.v. ✓ tropisetron 5mg i.v. (ondasetron 16-24mg p.o. ili 8-24mg i.v. ili p.o.) ili antagonisti dopamina ✓ metoklopramid 10mg 3-4 x dnevno (reglan, gasvan...) ✓ tetilperazon 10mg 3x dnevno (torekan)

## LEKOVİ MINIMALNOG EMETOGENOG RIZIKA

Kod ove grupe lekova ne preporučuje se prevencija emeze rutinski.

### Peporuke za prevenciju emeze kod peroralne hemoterapije:

- Ako su lekovi iz grupe visokog i umerenog rizika preporuka je primeniti peroralno 5-HT3 antagoniste, a po potrebi kombinovati s H2 antagonistima ili anksioliticima.
- Ako su lekovi iz grupe niskog i minimalnog emetogenog rizika dovoljno je primeniti antagoniste dopamina uz eventualno dodavanje H2 antagonista ili anksiolitika.

Tabela 7.

<b>Preporuke za prevenciju akutne i odložene emeze kod primene peroralne terapije visokog i umerenog rizika</b>
5-HT3 antagonisti 1. dan <ul style="list-style-type: none"><li>✓ granisetron 2mg p.o. tropisetron 5 mg p.o.</li><li>✓ (ondasetron 16-24mg p.o. ili dolasetron 100mg p.o.)</li></ul> +/-H2 blokatori +/- anksiolitici <ul style="list-style-type: none"><li>✓ diazepam 5-10mg i.v. 2-5mg 2-4x p.o.</li><li>✓ lorazepam 0,5mg i.v. 0,5-2mg p.o. 4-6x</li></ul>

Tabela 8.

<b>Preporuke za prevenciju akutne i odložene emeze kod primene peroralne hemoterapije niskog i minimalnog rizika</b>
antagonisti dopamina <ul style="list-style-type: none"><li>✓ metoklopramid 10mg 3-4x dnevno</li><li>✓ tetilperazon 10mg 3x dnevno</li></ul> +/- H2 blokatori +/- anksiolitici <ul style="list-style-type: none"><li>✓ diazepam 5-10mg i.v. 2-5mg 2-4x p.o.</li><li>✓ lorazepam 0,5mg i.v. 0,5-2mg p.o. 4-6x</li></ul>

### *Preporuke za prevenciju emeze kod primene višednevnih, složenih terapijskih protokola*

Kod primene višednevnih terapijskih protokola hemoterapije potrebno je odrediti lek u protokolu sa najvećim emetogenim rizikom i prema njemu prilagoditi terapiju emeze. Preporučuje se ranije navedeno načelo profilakse po kome se za visokoemetogene lekove primenjuje trojna antiemetogena profilaksa uz napomenu ukoliko je mogice primeniti palonosetron zbog njegovog produženog delovanja. Za odloženu emezu preporučuje se terapija kortikosteroidima.

### *Preporuke za prevenciju emeze kod visokodozne hemoterapije i transplantacije matične ćelije hematopoeze*

Pacijenti koji su podvrgnuti visokodoznim hemoterapijskim protokolima u postupku pripreme za TMČH su povećanog rizika za emezu. Još ne poistojе jasne smernice za prevenciju emeze u ovoj veoma rizičnoj grupi bolesnika. Smatra se da bi palonosetron bio lek izbora, inače načelo je primena trojne antiemetičke terapije 5-HT3, NK1, antagonista i kortikosteroida. Doze i dužina tarapije još nisu jasno definisane.

### *Preporuke za prevenciju mučnine kod radioterapije*

Za prevenciju emeze kod visoko emetogene radioterapije preporučuje se primena 5-HT3 antagonista pre svake frakcije zračenja i posle 24h od zračenja uz primenu kortikosteroida uz svaku frakciju zračenja.

Za prevenciju emeze u pacijenata na umereno emetogenoj radioterapiji preporučuje se primena 5-HT3 antagonista pre svake frakcije zračenja i 24h posle zračenja uz mogućnost dodavanja kortikosteroida uz svaku frakciju zračenja

Za prevenciju emeze u pacijenata na nisko emetogenoj radioterapiji preporučuje se primena 5-HT3 antagonista, antagonista dopamina ili kortikosteroida.

### *Preporuke za prevenciju refraktorne emeze*

Refraktarna emeza nastaje kao posledica neadekvatno sprovedene profilakse emeze, ili ponekad posle adekvatno sprovedene prevencije emeze koja iz nekih razliga nije postigla zadovoljavajući učinak. Lečenje u principu treba sprovoditi antiemetičima iz grupa koje nisu korišćene u prethodnoj profilaksi a to su ako se držimo preporuka antagonisti dopamina, anksiolitici ili antipsihotici. Treba pokušati i sa zamenom jednog 5-HT<sub>3</sub> antagonista drugim. Zbog upornog povraćanja treba preduzeti i druge mere lečenja kao adekvatna hidracija i nadoknada elektrolita. Potrebno je eventualno potražiti i druge razloge uporne emeze (crevna obstrukcija, infiltracije digestivnog trakta osnovnom bolešću, jaki mukozitis, zahvatanje nervnog sistema osnovnom bolešću itd.)

### *Preporuke za lečenje anticipacione emeze*

Za nastanak ove vrste emeze značajnu ulogu ima psihološka komponenta. Najčešće se javlja kod anksioznih pacijenata i kod pacijenata koji imaju loše iskustvo s prethodnim lečenjem. Smatra se da je anticipaciona emeza posledica ranije loše provedene prevencije emeze. Kad se razvije anticipaciona emeza vrlo je refraktarna na terapiju. Ne postoje jasne smernice za lečenje ove vrste emeze. Primenjuju se anksiolitici i antipsihotici ili alternativni postupci psihoanaliza, hipnoza, relaksacija.

# LITERATURA NEOPHODNA ZA PRIPREMU KANDIDATA ZA REŠAVANJE TESTA

---

- ✓ **Grunberg SM, Deuson RR, Marvos P, et al.**
  - *Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. Cancer. 2004;100:2261-2268*
- ✓ **Hesketh PJ,**
  - *Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting, N Engl J Med. 2008;358:23:2482-92*
- ✓ **Feyer P, Jordan K,**
  - *Update and new trends in antiemetic therapy: continuing need for novel therapies, Ann Oncol. 2011.*
- ✓ **National Comprehensive Cancer Network,**
  - *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. V.3.2011.*
- ✓ **Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al.**
  - *Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy – and radioterapy – induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 1010;21 (suppl 5):v232-v243.*