

Nudności i wymioty towarzyszące wysokoemetogennej chemioterapii — analiza klinicznej praktyki

Adam Płużański

Wstęp. Nudności i wymioty (NiW) są częstymi objawami niepożądanymi leczenia przeciwnowotworowego. Wprowadzenie do klinicznej praktyki leków z grupy antagonistów receptora dla 5-hydroksytryptaminy (a5-HT3) i antagonistów receptora dla neurokininy 1 (aNK1) istotnie poprawiło kontrolę NiW wczesnych i późnych. Pomimo istnienia wytycznych dotyczących zasad doboru leków przeciwwymiotnych w zależności od rodzaju chemioterapii, według danych pochodzących z piśmiennictwa w codziennej praktyce klinicznej odsetek kontroli NiW jest niewystarczający. Celem pracy jest przedstawienie i omówienie wyników badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania profilaktyki przeciwwymiotnej u chorych poddanych chemioterapii z udziałem cisplatyny w dawce większej niż 70 mg/m² w ramach rutynowej klinicznej praktyki w ośrodkach onkologicznych w Polsce.

Materiał i metody. W okresie od czerwca do lipca 2013 roku przeprowadzono badanie ankietowe w grupie 50 onkologów pracujących w ośrodkach onkologicznych w Polsce. Badanie składało się z kwestionariusza dotyczącego opinii lekarzy na temat stosowania leczenia przeciwwymiotnego oraz wypełnianych przez lekarzy kart obserwacji chorych, w których opisywano postępowanie przeciwwymiotne w rutynowej praktyce klinicznej. Zebrano dane medyczne 200 chorych, u których zastosowano chemioterapię zawierającą cisplatynę w dawce przekraczającej 70 mg/m² powierzchni ciała. Analizowano częstość ordynowania poszczególnych leków, czas trwania leczenia przeciwwymiotnego oraz stopień kontroli NiW.

Wyniki. U 41% ankietowanych lekarzy brak skuteczności profilaktyki jest głównym problemem związanym z prowadzeniem leczenia przeciwwymiotnego. W pierwszej dobie wysokoemetogennej chemioterapii schemat trójlekowy zawierający aprepitant (lek z grupy aNK1), antagonistę receptora 5-HT3 (a5-HT3) i deksametazon (dex) zastosowano u 44% chorych, a a5-HT3 w skojarzeniu z dex u 40%. W drugiej i trzeciej dobie aNK1 w skojarzeniu z dex zastosowano u 23% i 26% chorych, zaś dex w czwartej dobie otrzymało 27% chorych oraz 7% — w skojarzeniu z a5-HT3. Średni czas podawania aNK1 wyniósł 3 dni, a5-HT3 — 5,8 dnia, a kortykosteroidów — 5,1 dnia. U 80% chorych po zakończeniu hospitalizacji wydano receptę na preparaty przeciwwymiotne, z których ponad 60% stanowił a5-HT3, a dex — 28%. Całkowitą kontrolę NiW wczesnych uzyskano u 46%, a późnych u 61% chorych. U 14% chorych zanotowano nudności przepowiadające, którym u 1% chorych towarzyszyły wymioty. Według skali wzrokowo-analogowej (VAS — *visual-analogue scale*) najlepsza kontrola nudności wczesnych i opóźnionych dotyczyła schematu trójlekowego (VAS — 1,48 pkt) w porównaniu ze schematem dwulekowym (VAS — 1,83 pkt) i monoterapią (VAS — 2,3 pkt).

Wnioski. W porównaniu z poprzednim opracowaniem obserwuje się poprawę w zakresie kontroli NiW u chorych otrzymujących wysokoemetogenną chemioterapię. Prawdopodobnie jest to związane z częstszym stosowaniem nowych leków przeciwwymiotnych, jednak stopień zgodności postępowania z obowiązującymi wytycznymi pozostaje niezadowolający. W celu poprawy kontroli NiW istnieje potrzeba stałych szkoleń i monitorowania właściwego leczenia wspomagającego.

Chemotherapy-induced nausea and vomiting — analysis of clinical practice

Introduction. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are common adverse events of antineoplastic treatment. Introduction of the 5-hydroxytryptamine receptor antagonists (a5-HT3) and neurokinin-1 receptor antagonist (aNK1) to clinical practice reduced the acute and delayed CINV. Based on available clinical data, the rate of CINV control in routine practice is unsatisfactory despite the consensus guidelines and recommendations for antiemetic prophylaxis. The purpose of this observational study was to evaluate the pattern of routine antiemetic prophylaxis at oncological units in Poland, where the treatment of patients with highly emetogenic (HEC) cisplatin based chemotherapy at the dose above 70 mg/sqm is performed.

Material and methods. From June to July 2013, 50 oncologists were requested to complete a questionnaire about their opinion on the antiemetic treatment. Additionally, 200 observation cards of patients receiving cisplatin-based chemotherapy at dose more than 70 mg/sqm and routine antiemetic prophylaxis were collected. The frequency of particular drug administration, duration of antiemetic treatment and CINV control rate were analysed.

Results. The main issue of CINV treatment, as reported in 41% of questionnaire, was the lack of efficacy of antiemetic prophylaxis. On day 1, HEC three-drug regimen: aprepitant — aNK1, a5-HT3 and dexamethasone (dex) was administered to 44% patients and combination of a5-HT3 with dex to 40% of patients. On day 2 and 3, aNK1 with dex was administered to 23% and 26% patients, respectively. 27% of patients received dex in day 4 and 7% — in combination with a5-HT3. An average time of aNK1 treatment was 3 days, of a5-HT3 — 5.8 days and of corticosteroids — 5.1 days. 80% of patients were advised to take antiemetic drug at home (60% — a5-HT3 and 28% — dex). Complete control of CINV was observed in 46% of patients during acute phase and in 61% patients in delayed phase; 14% of patients developed anticipatory nausea that caused vomiting in 1%. Analysis of visual analogue scale (VAS) revealed that 3-drug regimen lead to the best control of acute and delayed CINV (VAS score 1.48) compared to 2-drug regimen (VAS score 1.83) and monotherapy (VAS score 2.3).

Conclusions. The CINV control rate is increasing when compared to the previous analysis of the population treated with HEC. This observation correlates with the more frequent use of new antiemetic drugs. However, the rate of adherence to antiemetic guidelines remains unsatisfactory. Continued training and monitoring of the supportive treatment quality is required to improve CINV control.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2015; 65, 2: 122–127

Słowa kluczowe: chemioterapia, nudności, wymioty, leczenie przeciwwymiotne

Key words: chemotherapy, nausea, vomiting, antiemetic therapy

Wstęp

Nudności i wymioty (NiW) związane z chemioterapią należą do najczęstszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego. Postrzegane są przez chorych jako główne działanie niepożądane związane z planowaną chemioterapią i negatywnie wpływają na jakość życia. Szacuje się, że w różnym stopniu nasilenia NiW występują nawet u 70 % poddawanych chemioterapii [1]. Utrzymujące się NiW mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe, przyczyniać się do opóźnień i redukcji należnych dawek leków, a w konsekwencji zmniejszać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Częstość występowania i stopień nasilenia zależy od rodzaju stosowanej chemioterapii, dawki i drogi podania leku, schematu leczenia oraz czynników zależnych od chorego (wiek, płeć, nadużywanie alkoholu, predyspozycje psychiczne). W zależności od ryzyka wystąpienia NiW po chemioterapii u chorych nieotrzymujących profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego leki dzielimy na grupę wysokiego (NiW występujące u ponad 90% chorych), średniego (30–90%), niskiego (10–30%) i minimalnego (poniżej 10%

chorych) ryzyka (tab. I) [2, 3]. Szeroko stosowana w praktyce klinicznej cisplatyna w dawce większej niż 70 mg/m² należy do grupy leków o wysokim potencjale emetogennym. NiW towarzyszące chemioterapii występujące do 24 godzin od podania cytostatyku — wymioty fazy ostrej (wczesne) — są zależne od uwalniania serotoniny i dopaminy. Istotną rolę w kontroli NiW wczesnych pełnią antagoniści wiązania serotoniny (5-hydroksytryptaminy) z jej receptorem typu 3. (5-HT3 — *5-hydroxytryptamine receptor type-3*). Problem do niedawna stanowiły wymioty typu opóźnionego, najczęściej rozpoczynające się w 2. i kolejnych dobach po chemioterapii. Mechanizm ich powstawania jest niezależny od dróg serotonergicznym, wobec czego aktywność leków z grupy antagonistów 5-HT3 jest niewielka. Mediatorami NiW typu późnego są inne kininy, jak substancja-P czy noradrenalina. Wprowadzenie antagonistów receptora dla neurokininy-1 (NK-1 — *neurokinin-1*), którego mediatorem jest substancja P, zmniejszyło częstość wymiotów opóźnionych i poprawiło tolerancję leczenia przez chorych. Według aktualnie obowiązujących wytycznych odpowiednie zastosowa-

Tabela I. Potencjał emetogenny leków przeciwnowotworowych [2]

Stopień ryzyka	Częstość NiW	Lek przeciwnowotworowy
Wysoki	≥ 90%	Cisplatyna > 50 mg/m ² , cyklofosfamid > 1500 mg/m ² , doksorubicyna > 60 mg/m ² , epirubicyna > 90 mg/m ² , ifosfamid > 10 g/m ² , dakarbazyna, karmustyna > 250 mg/m ² , chlormetyna, streptozocyna, prokarbazyna, wszystkie schematy złożone z doksorubicyny lub epirubicyny i cyklofosfamidu
Średni	30–90%	Aldesleukina, altretamina*, amifostyna > 300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, busulfan > 4 mg/d.*, cisplatyna < 50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cyklofosfamid ≥ 100 mg/m ² dziennie*, cytarabina > 200 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , etopozyd (doustnie), estramustyna*, etopozyd*, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln j.m./m ² , interleukina-2 > 12–15 mln j.m./m ² , irynotekan, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, lomustyna, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, prokarbazyna*, temozolomid, temozolomid > 75 mg/m ² dziennie*, winorelbina*
Niski	10–30%	Amifostyna < 300 mg/m ² , cytarabina 100–200 mg/m ² , docetaksel, doksorubicyna liposomalna, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa 5–10 mln j.m./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat > 50 mg/m ² < 250 mg/m ² , mitomycyna, mitoksantron, paklitaksel, pemetreksed, pentostatyna, temozolomid, tiotepa, topotekan
Minimalny	< 10%	Alemtuzumab, asparginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan < 4 mg/dziennie*, cetuksymab, chlorambucil (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa < 5 mln j.m./m ² , kładrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat < 50 mg/m ² , nelarabina, nilotynib, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, temozolomid ≤ 90 mg/m ² dziennie*, temsyrilimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

*wymienione leki stosowane doustnie należą do kategorii ryzyka średniego lub wysokiego
NiW — nudności i wymioty

nie obu grup leków w skojarzeniu z glikokortykosteroidami umożliwia kontrolę NiW zarówno wczesnych, jak i późnych u ponad 70% chorych [2, 4, 5], jednak według danych pochodzących z piśmiennictwa polskiego i zagranicznego w codziennej praktyce klinicznej odsetek kontroli NiW jest istotnie mniejszy [6–9]. Celem pracy jest przedstawienie i omówienie wyników ankietowego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania profilaktyki przeciwwymiotnej u chorych poddanych chemioterapii z udziałem cisplatyny w dawce większej niż 70 mg/m² w ramach rutynowej klinicznej praktyki w ośrodkach onkologicznych w Polsce.

Material i metody

W okresie od czerwca do lipca 2013 roku przeprowadzono badanie ankietowe w grupie 50 onkologów pracujących w ośrodkach onkologicznych w Polsce. Badanie składało się z kwestionariusza dotyczącego opinii lekarzy na temat stosowania leczenia przeciwwymiotnego oraz wypełnianych przez lekarzy kart obserwacji chorych, w których opisywano postępowanie przeciwwymiotne w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Łącznie rejestr objął grupę 200 chorych, u których zastosowano wysokoemetogenną

chemioterapię zawierającą cisplatynę w dawce przekraczającej 70 mg/m² powierzchni ciała. Na podstawie wypełnionych przez lekarzy ankiet i kart obserwacji chorych przeprowadzono analizę częstości ordynowania poszczególnych leków, czasu trwania leczenia przeciwwymiotnego oraz skuteczności kontroli nudności i wymiotów.

Wyniki

W analizowanej grupie 200 chorych otrzymujących cisplatynę w dawce większej niż 70 mg/m², 61% stanowili mężczyźni i 39% kobiety. Średnia wieku wyniosła 56 lat. Większość (72%) chorych, których dotyczyły obserwacje, otrzymywała pierwszą linię chemioterapii. Dwóch chorych nie otrzymało żadnego leczenia przeciwwymiotnego. Według szacunków ankietowanych lekarzy w ich praktyce u 75% chorych poddanych wysokoemetogennej chemioterapii potencjalne NiW stanowią główną obawę towarzyszącą leczeniu. Jak podało 41% ankietowanych, brak skuteczności profilaktyki jest głównym problemem związanym z prowadzeniem leczenia przeciwwymiotnego. Wśród leków stosowanych w profilaktyce przeciwwymiotnej wymieniano: antagonistów receptora 5-HT₃, antagonistów receptora dla

Tabela II. Wykorzystanie schematów leczenia przeciwwymiotnego w kolejnych dobach po chemioterapii

Lek	Doba po chemioterapii (odsetek chorych), n = 200 (100%)				
	1.	2.	3.	4.	5.
aNK1+ dex+ a5-HT3	44%	18%	8%	–	–
a5-HT3 + dex	40%	15%	10%	7%	2%
aNK1 + a5-HT3	–	5%	7%	2%	–
aNK1 + dex	1%	23%	26%	–	–
a5-HT3	9%	9%	12%	21%	20%
dex	3%	4%	8%	27%	9%
inne w monoterapii	2%	2%	2%	–	7%
brak profilaktyki	1%	24%	27%	43%	62%

aNK1 — antagonist receptoru NK-1, dex — deksametazon, a5-HT3 — antagonist receptoru 5-HT3

Tabela III. Grupy leków stosowane w kolejnych dobach po chemioterapii

Lek	Doba po chemioterapii (odsetek chorych), n = 200 (100%)				
	1.	2.	3.	4.	5.
aNK1	48%	46%	43%	–	–
a5-HT3	94%	48%	35%	28%	22%
dex	87%	60%	51%	34%	11%
inne	16%	9%	8%	10%	12%
brak	1%	24%	27%	43%	62%

aNK1 — antagonist receptoru NK-1, dex — deksametazon, a5-HT3 — antagonist receptoru 5-HT3

neurokininy-1, antagonistów receptora typu 2. dla dopaminy (D2) oraz kortykosteroidy. Średnia długość podawania antagonistów receptora NK-1 wyniosła 3 dni, a antagonistów receptora 5-HT3 i kortykosteroidów — 5,8 i 5,1 dnia. Leki z innych grup (antagoniści D2, benzodiazepiny i inne) stosowano średnio 4,8 dnia. Na podstawie dostarczonych danych klinicznych 59% pacjentów otrzymywało leczenie przeciwwymiotne od 3 do 5 dni po podaniu chemioterapii. U 24% chorych profilaktykę przeciwwymiotną zastosowano tylko w pierwszym dniu chemioterapii. W pierwszej dobie wysokoemetogenicnej chemioterapii schemat trójlekowy zawierający aprepitant (antagonista NK-1), antagonistę receptora 5-HT3 i deksametazon zastosowano u 44% chorych, a schemat dwulekowy (antagonista receptora 5-HT3 w skojarzeniu z deksametazonem) u 40% (tab. II). W drugiej i trzeciej dobie aprepitant w skojarzeniu z deksametazonem zastosowano u 23% i 26% chorych. W pozostałych dniach aprepitantu nie stosowano. W pierwszej dobie a5HT-3 podano u 94% chorych, z których ponad 60% otrzymało dawkę 8 mg drogą dożylną. Antagonistę receptora 5-HT3 w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem zastosowano w kolejnych dobach (od 2. do 5.) odpowiednio u 48%, 35%, 28% i 22% chorych (tab. III). Glikokortykosteroidy w 2. i 3. dobie podawano u 60% i 51% badanych. Monoterapię deksametazonem w czwartej dobie otrzymało 27% chorych oraz 7% w skojarzeniu z lekami z grupy setronów. Najczęściej stosowanymi dawkami deksametazonu w pierwszej do-

bie było 8 mg (38%) lub 12 mg (30%) podane dożylnie. W kolejnych dobach dominowała dawka 8 mg (ponad 60% chorych) i często obserwowano zmianę drogi podania na doustną. Zaobserwowano, że 80% badanych przy wypisie ze szpitala otrzymało receptę na preparaty przeciwwymiotne z zaleceniem stosowania w domu. Dominowały preparaty ondansetronu (ponad 60%), deksametazon (28%), antagoniści receptora D2 (22%) i inne. W dniach od 2. do 5. po podaniu cisplatin w dawce powyżej 70 mg/m² leków przeciwwymiotnych nie stosowano odpowiednio u 24%, 27%, 43% i 62% spośród analizowanych 200 chorych. Na podstawie zebranych danych medycznych w grupie otrzymujących wysokoemetogenną chemioterapię nudności wczesne stwierdzono u 49% chorych, a wymioty u 13%. W fazie opóźnionej, po podaniu chemioterapii zaobserwowano nudności u 38%, a wymioty u 5% chorych. Przed kolejnym kursem chemioterapii u 14% chorych zanotowano nudności przepowiadające, którym u 1% chorych towarzyszyły wymioty. Nie oceniano intensywności dolegliwości według skali oceny toksyczności CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) [10]. Całkowity brak wczesnych NiW stwierdzono u 46% chorych, a brak NiW fazy opóźnionej — u 61%. Stopień nasilenia NiW określano za pomocą skali wzrokowo-analogowej (VAS — *visual-analogue scale*), gdzie 0 wyrażało całkowity brak dolegliwości, a maksymalne możliwe nasilenie NiW określano jako 10 punktów (pkt). W całej grupie badanej nasilenie nudności

Tabela IV. Stopień nasilenia nudności i wymiotów oceniany według skali wzrokowo-analogowej (VAS — *visual-analogue scale*)

	Schemat trójlekowy	Schemat dwulekowy	Monoterapia i inne	Średnia
Nudności wczesne i późne	1,48	1,83	2,3	1,75
Wymioty wczesne i późne	0,43	0,54	0,67	0,53

typu wczesnego oraz późnego oszacowano jednakowo: na 1,75 pkt VAS, a nasilenie wymiotów — na 0,53 pkt VAS. W zależności od przyjętego postępowania przeciwwymiotnego najlepsza kontrola nudności w fazie ostrej i opóźnionej dotyczyła schematu trójlekowego (średnie nasilenie VAS — 1,48 pkt) w porównaniu ze schematem dwulekowym (VAS — 1,83 pkt) i monoterapią (VAS — 2,3 pkt). Podobnie schemat trójlekowy najlepiej kontrolował wymioty zarówno fazy wczesnej, jak i późnej (VAS — 0,43 pkt) w porównaniu ze schematem dwulekowym (VAS — 0,54 pkt) i monoterapią (VAS — 0,67 pkt) (tab. IV). Nie przeprowadzono porównawczej analizy statystycznej opisywanych wyników.

Dyskusja

W odniesieniu do obserwacji pochodzących z prospektywnych badań klinicznych prezentowane wyniki stosowanej w praktyce klinicznej profilaktyki przeciwwymiotnej u chorych poddawanych wysokoemetogenicznej chemioterapii pozostają niezadowolające. Według danych dostępnych w piśmiennictwie leczenie przeciwwymiotne stosowane zgodnie z przyjętymi wytycznymi prowadzi do kontroli wymiotów typu ostrego u około 80–90% chorych, a typu późnego u około 60–80% [3, 6, 11–14]. Należy zauważyć, że w większości badań za całkowitą odpowiedź uznaje się brak wymiotów i konieczności stosowania ratunkowych leków przeciwwymiotnych. W prezentowanym badaniu wymioty wczesne i późne stwierdzono u 13% i 5% chorych. Nie ma natomiast informacji, jaka część chorych spośród 80%, którzy otrzymali receptę na lek przeciwwymiotny do stosowania w domu, faktycznie ten lek przyjmowała. W porównaniu z opublikowanym w 2013 roku analogicznym badaniem przeprowadzonym od grudnia 2011 roku do stycznia 2012 roku, obejmującym grupę 686 chorych, z których 204 otrzymywało chemioterapię z udziałem cisplatin w dawce większej niż 70 mg/m², zaobserwowano poprawę w zakresie kontroli wymiotów typu ostrego i późnego [9]. W obecnym opracowaniu kontrolę NiW wczesnych uzyskano u 46%, a późnych u 61% chorych w porównaniu z 30% i 40% według danych z cytowanej pracy. Prawdopodobnie lepsza kontrola NiW wynika z większej częstości prowadzenia profilaktyki przeciwwymiotnej z zastosowaniem schematu trójlekowego (antagonista receptora NK1, antagonistę 5-HT3 i deksametazon). Dane pochodzące z analizy dokumentacji medycznej pacjentów wskazują, że w 2012 roku schemat trójlekowy w dniu 1. chemioterapii zastosowano jedynie u 18% chorych otrzymujących cispla-

Tabela V. Zalecane postępowanie profilaktyczne w zależności od potencjału emetogenicznego chemioterapii [16]

Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie
Wysokie	aNK-1 125 mg–80 mg–80 mg (dni 1.–3.) +a5-HT3 (dzień 1.) +dex 12 mg (dzień 1.) 8 mg (dni 2.–4.)
Średnie	a5-HT3 (dzień 1.) +dex 12 mg (dni 1.–4.)
Niskie	dex (dzień 1.)
Minimalne	brak

aNK1 — antagonistę receptora NK-1, dex — deksametazon, a5-HT3 — antagonistę receptora 5-HT3

tynę w dawce przekraczającej 70 mg/m², a 66% chorych z tej grupy było leczonych schematem dwulekowym (antagonista 5-HT3 i deksametazon). Natomiast w 2013 roku największa grupa opisywanych chorych (44%) w dniu 1. otrzymała schemat trójlekowy w porównaniu z 40% leczonych antagonistą 5HT3 w skojarzeniu z deksametazonem (tab. II). Zwraca uwagę częste profilaktyczne stosowanie antagonistów receptora 5-HT3 w kolejnych dobach po chemioterapii (od 48% w 2. dobie do nawet 22% chorych w 5. dobie). Preparaty z tej grupy były także najczęściej stosowanymi lekami w 5. dobie oraz przepisywanymi na receptę do domu. Średni czas trwania leczenia ondansetronem wyniósł 5,8 dnia. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, ze względu na inny patomechanizm NiW, antagoniści receptora 5-HT3 mają niewielki wpływ na kontrolę wymiotów typu późnego oraz minimalny wpływ na przeciwdziałanie wymiotom przepowiadającym [15]. Obowiązujące wytyczne w zakresie przeciwdziałania NiW towarzyszącym wysokoemetogenicznej chemioterapii wskazują na konieczność zastosowania w 1. dobie chemioterapii antagonisty receptora NK1 w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT3 i deksametazonem [16]. W kolejnych dwóch dobach stosuje się antagonistę receptora NK-1 w połączeniu z deksametazonem i monoterapię deksametazonem w dniu 4. (tab. V). Zastosowanie leków z grupy antagonistów receptora 5-HT3 powinno być ograniczone do dnia 1. chemioterapii o wysokim lub średnim potencjale emetogenicznym. Nie ma uzasadnienia eskalacja dawki lub wydłużanie czasu trwania leczenia przeciwwymiotnego. Skuteczna kontrola wymiotów typu wczesnego i późnego jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia psychogenicznych wymiotów przepo-

wiadających przed kolejnym cyklem leczenia [5]. Według dostępnych analiz brak przestrzegania zaleceń w zakresie zapobiegania NiW towarzyszącym chemioterapii zwiększa ryzyko wystąpienia NiW o 31–41% w porównaniu z prawidłowo prowadzoną profilaktyką [6, 13]. W opisywanym badaniu wszyscy ankietowani lekarze zadeklarowali, że prowadząc leczenie przeciwwymiotne, kierują się wytycznymi towarzystw naukowych (PTOK — 78%, ESMO — 74%, NCCN — 58%). Natomiast na podstawie dostarczonych kart obserwacji chorych stwierdzono, że w opisywanej grupie 200 chorych, u których stosowano chemioterapię o wysokim ryzyku wystąpienia NiW, zawierającą cisplatynę w dawce przekraczającej 70 mg/m², profilaktykę przeciwwymiotną zgodnie z zaleceniami zastosowano u około 25% chorych. W innych krajach odsetek lekarzy prowadzących leczenie przeciwwymiotne zgodnie z przyjętymi wytycznymi jest wyższy, jednak nigdzie nie osiąga 100% [6, 8, 13, 17, 18]. Należy mieć na uwadze ograniczenia prowadzonego badania i jego retrospektywny charakter. Analizę oparto na odpowiedziach udzielanych przez lekarzy i danych klinicznych z dostarczonych przez ankietowanych kart obserwacji chorych. Nie weryfikowano poprawności wprowadzonych danych z dokumentacją źródłową. Ze względu na powyższe ograniczenia uzyskanych wyników nie poddano dokładnej analizie statystycznej.

Wnioski

Obserwacje wynikające z przeprowadzonych ankiet wskazują na utrzymującą się niedostateczną kontrolę wymiotów towarzyszących wysokoemetogenicznej chemioterapii. W porównaniu z poprzednim opracowaniem notuje się poprawę w zakresie kontroli NiW u chorych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę w dawce większej niż 70 mg/m². Prawdopodobnie jest to związane z większą dostępnością nowoczesnych leków przeciwwymiotnych i częstszym ich stosowaniem zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Ze względu na fakt, że NiW związane z chemioterapią stanowią dolegliwość o istotnym znaczeniu klinicznym, w celu dalszej poprawy ich kontroli istnieje potrzeba stałych szkoleń i monitorowania właściwego postępowania wspomagającego. Stosowanie terapii wspomagającej zgodnie z wytycznymi istotnie wpływa na poprawę jakości życia chorych i realizację leczenia onkologicznego.

Wyniki ankiet na potrzeby niniejszego opracowania zostały dostarczone przez MSD Polska.

Konflikt interesów:

Boehringer Ingelheim, MSD — komitet doradczy
AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Roche — wykład

Dr n. med. Adam Płużański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: apluzanski@coi.pl

Otrzymano: 5 marca 2015 r.

Przyjęto do druku: 12 marca 2015 r.

Piśmiennictwo

1. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P i wsp. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4472–4478.
2. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ i wsp. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity — state of the art. *Support Care Cancer* 2011; 19 Suppl 1: S43–47.
3. Roila F, Herrstedt J, Aapro M i wsp. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy — and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v232–243.
4. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 2011; 22: 30–38.
5. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482–2494.
6. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M i wsp. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012; 23: 1986–1992.
7. De Tursi M, Carella C, Tomao S i wsp. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in Italian cancer centers: results of CINVDAY, a prospective, multicenter study. *Tumori* 2014; 100: 309e–313e.
8. Hori K, Kobayashi N, Atsumi H i wsp. Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network. *Support Care Cancer* 2014; 22: 969–977.
9. Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią — obecne postępowanie. *Onkol Prak Klin* 2013; 9: 16–21.
10. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03. 2010.
11. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J i wsp. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer* 2005; 104: 864–868.
12. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ i wsp. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1278–1285.
13. Gilmore JW, Peacock NW, Gu A i wsp. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *J Oncol Pract* 2014; 10: 68–74.
14. Hsieh RK, Chan A, Kim HK i wsp. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Support Care Cancer* 2015; 23: 263–272.
15. Cubeddu LX. Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. *Oncology* 1996; 53 Suppl 1: 18–25.
16. Kawecki A, Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. Gdańsk: Via Medica 2013; 586–597.
17. Fabi A, Barduagni M, Lauro S i wsp. Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. *Support Care Cancer* 2003; 11: 156–161.
18. Kadakia KC, Leal AD, Seisler DK i wsp. Antiemetic prescribing practices using a computerized physician order entry system. *Support Care Cancer* 2014; 22: 217–223.