

Adam Płuzański<sup>1</sup>, Ewa Kalinka-Warzocha<sup>2</sup>, Aleksandra Łacko<sup>3</sup>, Maryna Rubach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im M Kopernika w Łodzi

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Standardy w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u chorych poddanych chemioterapii wobec praktyki klinicznej

Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting — standards versus clinical practice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Płuzański A, Kalinka-Warzocha E, Łacko A, Rubach M. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting — standards versus clinical practice. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 153–157. DOI: 10.5603/OCP.2016.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
 e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

## STRESZCZENIE

Nudności i wymioty (NiW) towarzyszące chemioterapii są postrzegane przez chorych jako główne działanie niepożądane związane z leczeniem. Prawdopodobieństwo wystąpienia NiW zależy od schematu leczenia, dawki i drogi podania leku oraz czynników zależnych od chorego. Według obowiązujących wytycznych zastosowanie setronów w skojarzeniu z antagonistą receptora dla neurokininy-1 (NK-1) i glikokortykosteroidami umożliwia kontrolę wymiotów typu wczesnego u około 80–90% chorych, a typu późnego — u około 60–80%. Mimo że dostępne są zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwwymiotnej w chemioterapii, to odsetek kontroli i przestrzegania standardów leczenia NiW w praktyce klinicznej jest istotnie mniejszy niż w rejestracyjnych badaniach klinicznych. Jedynie połowa chorych otrzymujących chemioterapię o wysokiej i średniej emetogenności jest leczona zgodnie z przyjętymi wytycznymi. Do najczęstszych odstępstw od przyjętych standardów należą: nadmierne podawanie leków z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, stosowanie nieadekwatnych dawek kortykosteroidów i nadużywanie metoklopramidu zamiast kortykosteroidów w profilaktyce wymiotów opóźnionych. Wśród możliwych przyczyn nieprzestrzegania wytycznych w zakresie profilaktyki NiW wymienia się: niewielką znajomość zaleceń wśród lekarzy, nieprawidłową ocenę ryzyka wystąpienia NiW, bagatelizowanie i niedoszacowanie nasilenia dolegliwości zgłaszanych przez chorych oraz trudności w komunikacji między chorym, personelem pomocniczym i lekarzem. W celu zapewnienia właściwej kontroli NiW i poprawy stosowania profilaktyki przeciwwymiotnej zgodnie z wytycznymi wskazane jest podejmowanie powtarzalnych działań edukacyjnych, administracyjnych i badawczych.

**Słowa kluczowe:** nudności, wymioty, chemioterapia, zalecenia

## ABSTRACT

In patients' perception, chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are the main treatment-related adverse events of anti-cancer treatment. The probability of CINV incidence depends on the treatment regimen, dose, administration route, and patient-dependent factors. According to the current guidelines, a combination of setrons, neurokinin-1 receptor antagonists, and glucocorticoids results in control of acute emesis in 80–90% of patients and delayed emesis in 60–80%. Despite the availability of recommendations for prophylaxis CINV, the level of adherence to the guidelines in clinical practice is lower than observed in trials. Only half of the patients with highly and moderately emetogenic chemotherapy receive prophylaxis consistent with recommendations. Overuse of 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists, incorrect dosing of corticosteroids, and overuse of metoclopramide in prophylaxis of delayed emesis are the main issues of non-adherence. Possible reasons for non-adherence are: insufficient knowledge of the guidelines, inappropriate CINV risk assessment, underestimation of symptoms

reported by the patients, and difficulties in communication between a patient, medical personnel, and physician. To improve adequate control of CINV and adherence to the guidelines repetitive educational, administrative, and scientific actions need to be taken.

**Key words:** nausea, vomiting, chemotherapy, guidelines

## Wstęp

Nudności i wymioty (NiW) towarzyszące chemioterapii należą do najczęstszych działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego. Chorzy postrzegają je jako główne działanie niepożądane związane z planowaną chemioterapią. Nudności i wymioty wpływają negatywnie na jakość życia podczas trwającego leczenia i pozostają najczęstszą przyczyną stresu, złego samopoczucia i ograniczenia udziału w życiu społecznym, zawodowym oraz rodzinnym. Szacuje się, że NiW występują nawet u 70% poddawanych chemioterapii [1]. Utrzymujące się NiW mogą dodatkowo wywoływać zaburzenia wodno-elektrolitowe, powodować zmianę planowanego schematu chemioterapii, redukcję należnych dawek leków, a w konsekwencji zmniejszać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia NiW towarzyszących chemioterapii zależy od schematu leczenia, dawki i drogi podania leku oraz czynników zależnych od chorego.

Mimo że zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwwymiotnej w chemioterapii są łatwo dostępne, to obserwowany w praktyce klinicznej stopień kontroli NiW oraz przestrzegania standardów leczenia wspomagającego jest niezadowolający. Niniejszy artykuł stanowi przegląd zagadnień dotyczących wprowadzania wytycznych w zakresie postępowania przeciwwymiotnego i analizę trudności związanych z zastosowaniem standardów profilaktyki NiW towarzyszących chemioterapii w praktyce klinicznej.

## Omówienie standardów postępowania przeciwwymiotnego

Leki stosowane w profilaktyce NiW towarzyszących chemioterapii

Do połowy lat 90. ubiegłego wieku nasilone NiW stanowiły jedną z przyczyn przerwania leczenia. Wprowadzenie antagonistów wiązania serotoniny, takich jak 5-hydroktryptamina z jej receptorem typu 3 (5-HT<sub>3</sub>, *5-hydroxytryptamine receptor type-3*), do rutynowego stosowania przy chemioterapii o średnim i wysokim potencjale emetogennym w istotnym stopniu pozwoliło na ograniczenie częstości wymiotów wczesnych, czyli występujących w pierwszej dobie chemioterapii.

Do niedawna nierozwiązanym problemem były wymioty typu późnego, najczęściej rozpoczynające się w drugiej i kolejnych dobach po chemioterapii. Ze względu na mechanizm powstawania niezależny od dróg serotoninergiczną aktywność leków z grupy antagonistów 5-HT<sub>3</sub> w tym wypadku jest niewielka. Mediatorami NiW typu późnego są inne kininy (np. substancja P czy noradrenalina). Zastosowanie antagonistów receptora dla neurokininy-1 (NK-1, *neurokinin-1*), którego mediatorem jest substancja P, zmniejszyło częstość wymiotów późnych towarzyszących wysoko- i średnioemetogennej chemioterapii oraz poprawiło tolerancję leczenia przez chorych.

Według aktualnie obowiązujących wytycznych odpowiednie zastosowanie obu grup leków w skojarzeniu z glikokortykosteroidami prowadzi do kontroli wymiotów typu wczesnego u około 80–90% chorych, a typu późnego — u około 60–80% [2–7].

Poza kontrolą wymiotów zwraca się uwagę na problem występowania nudności, które niezależnie od stopnia nasilenia mogą pogarszać jakość życia chorego. W badaniach oceniających skuteczność leczenia przeciwwymiotnego wystąpienie nudności w trzecim stopniu nasilenia wpływa na odsetek całkowitej kontroli. Niezależnie od stopnia nasilenia szacuje się, że pomimo zastosowanego leczenia przeciwwymiotnego i zadowalającej kontroli wymiotów nudności wczesne zgłasza 30%, a nudności typu późnego nawet ponad 50% chorych [8]. Według ostatnich doniesień poprawę kontroli nudności występujących po wysoko- i średnioemetogennej chemioterapii daje zastosowanie olanzapiny w dawce 10 mg dziennie w pierwszych czterech dobach po chemioterapii [9].

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że odsetek kontroli NiW w praktyce klinicznej jest istotnie mniejszy niż wskaźniki odnotowywane w rejestracyjnych badaniach klinicznych [2, 10–12]. Na podstawie badania obserwacyjnego obejmującego grupę 200 chorych otrzymujących wysokoemetogenną chemioterapię kontrolę NiW wczesnych uzyskano u 46%, a późnych — u 61% osób [13]. W analizie z 2013 roku odsetek ten był istotnie mniejszy i wyniósł, odpowiednio, 30% i 40% [12]. Poprawa w zakresie kontroli NiW wynikała z większej częstości prowadzenia profilaktyki przeciwwymiotnej zgodnie z przyjętym standardem zastosowania schematu trójlekowego (antagonista receptora NK-1, antagonisty 5-HT<sub>3</sub> i deksametazon). Wpływ na to mogło mieć rozszerzenie finansowania ze środków publicznych dla leków ujętych w wytycznych.

## Przestrzeganie zaleceń profilaktyki przeciwwymiotnej

Wielolekowa profilaktyka przeciwwymiotna jest standardem postępowania u chorych otrzymujących schematy chemioterapii o wysokiej i średniej emetogenności. Na podstawie danych naukowych liczne organizacje, takie jak *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), tworzą i regularnie uaktualniają zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwwymiotnej [4, 14, 15]. Mimo niewielkich różnic wytyczne te są zgodne w kluczowych zagadnieniach. Wartość każdego zalecenia zależy od ich rozpowszechnienia, dostępności, akceptacji odbiorców, a przede wszystkim od ich przestrzegania zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów.

Zaobserwowano, że brak zgodności z przyjętymi zaleceniami dotyczącymi zapobiegania NiW towarzyszącym chemioterapii zwiększa o ponad 30% ryzyko wystąpienia NiW w porównaniu z prawidłowo prowadzoną profilaktyką [2, 6]. Należy zwrócić uwagę, że obowiązujące wytyczne w zakresie profilaktyki przeciwwymiotnej Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej są niemal zgodne z zaleceniami MASCC i ESMO [16].

Podczas kongresu ESMO w 2014 roku przedstawiono wyniki badania ankietowego, które analizowało bieżącą praktykę medyczną w zakresie leczenia przyczynowego oraz leczenia wspomagającego (w tym — leczenia przeciwwymiotnego). Ankiety przeprowadzono w pięciu krajach europejskich, analizując dane dotyczące leczenia niemal 60 tysięcy chorych. Spośród pacjentów otrzymujących chemioterapię 52,4% poddano leczeniu przeciwwymiotnemu. W badanej grupie największy odsetek terapii wysoko- i średnioemetogennych obserwowano wśród chorych leczonych z powodu chłoniaków nieziarniczych, raka jelita grubego i raka piersi. Mimo wysokiego odsetka stosowanej profilaktyki przeciwwymiotnej podczas stosowania chemioterapii wysoko- i średnioemetogennej (w tym — schematu zawierającego antracykliny i cyklofosfamid, czyli AC) odpowiedniego postępowania nie wdrożono u około 30% chorych w badanych grupach. Jedynie 12% pacjentów otrzymujących chemioterapię wysokoemetogenną, 14% chorych otrzymujących schemat AC i aż 47% chorych leczonych pozostałymi schematami z grupy średniego ryzyka było leczonych przeciwwymiotnie zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami MASCC czy ESMO.

W marcu 2015 roku przeprowadzono podobne badanie oceniające stosowanie profilaktyki przeciwwymiotnej w siedmiu krajach Europy Środkowej (w tym — w Polsce). W badaniu uczestniczyło 356 onkologów. Analizowano przypadki pacjentów z rozpoznaniem raka piersi, raka płuca, raka jelita grubego

**Tabela 1. Leki stosowane w kolejnych dobach po wysokoemetogenicnej chemioterapii [13]**

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

i raka jajnika. W Polsce tylko 1% chorych poddawanych chemioterapii wysokoemetogenicnej i 4% chorych przyjmujących chemioterapię średnioemetogenną nie otrzymało żadnego leczenia przeciwwymiotnego. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji stwierdzono, że chorzy otrzymują leki przeciwwymiotne niezależnie od przyjętych standardów. Jedynie połowa chorych otrzymujących chemioterapię o wysokiej i średniej emetogenności jest leczona zgodnie z zaleceniami MASCC czy ESMO. W większości krajów chorzy byli leczeni suboptymalnie. Przyjmując za odstępstwo od obowiązujących wytycznych podanie leku w niewłaściwym skojarzeniu, w innej dawce lub z inną częstością, w badaniu przeprowadzonym w Polsce wśród chorych, u których stosowano chemioterapię o wysokim ryzyku wystąpienia NiW, zawierającą cisplatynę w dawce przekraczającej 70 mg/m<sup>2</sup>, stwierdzono, że profilaktykę przeciwwymiotną zgodnie z zaleceniami zastosowano u około 25% chorych (tab. 1) [13].

Wśród lekarzy amerykańskich również niski odsetek stosuje profilaktykę NiW zalecaną przez NCCN (29% chorych otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku emetogenności i 73% chorych poddanych chemioterapii o średniej emetogenności) [17].

Podobne obserwacje pochodzą z badań europejskich, w których najczęstsze odstępstwa od obowiązujących zaleceń dotyczą częstszego stosowania inhibitorów receptora 5-HT3 w dawkach wyższych niż zalecane oraz podawania tej grupy leków w kolejnych dobach w zapobieganiu opóźnionym dolegliwościom. Powszechną praktyką jest również stosowanie nieadekwatnych dawek kortykosteroidów, zarówno w profilaktyce dolegliwości fazy wczesnej, jak i późnej, a także nadużywanie metoklopramidu zamiast kortykosteroidów w profilaktyce wymiotów opóźnionych. O ile w przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym zgodność z zaleceniami jest duża, to w przypadku chemioterapii o średnim i niższym ryzyku NiW często stosuje się nadmierną lub zbyt dużą profilaktykę [18].

## Przyczyny nieprzebrzegania zaleceń

Przyczyny niedostosowania prowadzonej profilaktyki do aktualnych zaleceń — zarówno międzynarodowych, jak i krajowych — są złożone. Prawdopodobnie — wbrew deklaracjom lekarzy — znajomość wytycznych jest niewystarczająca. Problemem wydaje się też bagatelizowanie i niedoszacowanie przez personel medyczny nasilenia dolegliwości zgłaszanych przez chorych. W odczuciu chorych NiW stanowią istotną trudność. Zaobserwowano, że — w porównaniu z innymi zdarzeniami niepożądanymi — nawet nieznacznie nasilone NiW są subiektywnie gorzej odbierane niż wystąpienie utraty pamięci, ototoksyczności, zaburzeń pamięci, gorączki neutropenicznej i wielu innych powikłań leczenia przeciwnowotworowego [19]. Z drugiej strony chorzy często nie zgłaszają NiW występujących po ostatnim cyklu chemioterapii. Wynika to prawdopodobnie z przyjętego błędnego przekonania, że wymioty „muszą” towarzyszyć leczeniu systemowemu.

Di Maio i wsp. porównali odnotowanie różnych zdarzeń niepożądanych przez chorych i lekarzy w grupie ponad tysiąca pacjentów objętych trzema badaniami klinicznymi. We wszystkich trzech badaniach wykazano niedoszacowanie NiW przez lekarzy na poziomie około 40% [20]. Dotyczyło to zarówno częstości występowania działań niepożądanych, jak i stopnia ich nasilenia.

Bezpośrednie porównanie objawów zgłaszanych przez chorego i lekarza w przypadku 467 pacjentów podczas ponad czterech tysięcy wizyt w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* w Nowym Jorku wykazało, że pacjenci zgłaszają objawy istotnie wcześniej i częściej niż klinicyści. Obydwie badane grupy — pacjenci i lekarze — odnotowywały objawy zgodnie z przyjętą terminologią kryteriów oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych, ustalonych przez Narodowy Instytut Chorych na Raka (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Największa (30%) różnica między zgłaszaniem NiW a ich rzeczywistym występowaniem dotyczyła wymiotów typu późnego [8].

Trudności w komunikacji między chorym a lekarzem są jedną z opisywanych przyczyn braku przestrzegania wytycznych, szczególnie w grupie chemioterapii o średnim potencjale emetogennym. Brak komunikacji może skutkować utrwaleniem opinii lekarza o braku konieczności stosowania leczenia profilaktycznego. W opracowaniu Instytutu Zdrowia Nowej Anglii (*New England Healthcare Institute*) stwierdzono, że 70% kardiologów i 25% ortopedów postępuje zgodnie z przyjętymi wytycznymi. W opisywanej publikacji nie analizowano przestrzegania zaleceń przez onkologów [21].

Zagadnieniem związanym bezpośrednio z przestrzeganiem wytycznych jest właściwa ocena ryzyka wystąpienia NiW. Tabele opisujące ryzyko emetogenności poszczególnych leków cytotoksycznych są

powszechnie znane. Jednak w ocenie całościowego ryzyka nie uwzględnia się czynników związanych z chorym. Pojawiają się sugestie, żeby analogicznie do oceny ryzyka gorączki neutropenicznej w ocenie potencjału emetogennego uwzględniać dodatkowe czynniki (płeć, wiek, historia spożycia alkoholu, lęk, NiW towarzyszące chemioterapii w przeszłości, choroba lokomocyjna lub poranne nudności u kobiet w ciąży w wywiadzie). Dotyczy to zwłaszcza grupy poddawanej chemioterapii o średnim potencjale emetogennym, która obejmuje szeroki przedział ryzyka wystąpienia NiW (30–90%). W praktyce klinicznej obserwuje się, że po uwzględnieniu indywidualnych czynników ryzyka u chorych z tej grupy odpowiedni schemat profilaktyki może wymagać modyfikacji.

Nierozwiązaną kwestią są szczególne sytuacje kliniczne, które mogą wymagać modyfikacji zalecanego schematu profilaktyki przeciwwymiotnej. Kortykosteroidy należą do podstawowych leków stosowanych w profilaktyce NiW, zarówno w skojarzeniu z innymi lekami, jak i w monoterapii. U niektórych chorych istnieją przeciwskazania do podawania steroidów ze względu na choroby współwystępujące (cukrzyca, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy oraz choroba zakrzepowatozatorowa) lub złą tolerancję. W takich przypadkach brak jednoznacznych zaleceń co do zmiany schematu profilaktyki. Można rozważać modyfikację dawki steroidów lub zastosowanie leku z innej grupy o znanym działaniu antyemetogennym (np. benzodiazepiny, tietyloperazyna, olanzapina, antagoniści dopaminy).

Skuteczność schematów profilaktyki przeciwwymiotnej z pojedynczą dawką kortykosteroidów w skojarzeniu z palonosetronem u chorych otrzymujących chemioterapię według schematu AC wobec standardowego schematu w odniesieniu do pełnej kontroli NiW jest porównywalna, aczkolwiek odsetek chorych zgłaszających nudności w trzeciej dobie był większy w ramieniu z pojedynczą dawką deksametazonu [22]. Inna grupa to chorzy, którzy otrzymują kortykosteroidy wraz z premedykacją przed chemioterapią (np. leki z grupy taksoidów, pemetreksed). W takiej sytuacji można założyć, że w tych dniach pojedyncza dawka steroidów podawana w profilaktyce przeciwwymiotnej może zostać zredukowana. Analizując skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej, stwierdzono, że droga podawania kortykosteroidów nie ma istotnego znaczenia. Konieczne jest uwzględnienie opisywanych sytuacji klinicznych w przyszłych wytycznych. Mniejsza skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej pomimo przestrzegania zaleceń w niektórych przypadkach może wynikać ze zmian w farmakokinetyce substancji. Leki z grupy antagonistów receptora dla NK-1 są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny cytochromu P450 jak wiele innych leków, co wpływa na wzajemne interakcje lekowe. Przyczyną niewystarczającej kontroli NiW to-

warzyszących chemioterapii jest także nieprzestrzeganie zaleceń profilaktyki fazy późnej przez chorych. Leki przeciwwymiotne w kolejnych dobach po chemioterapii są stosowane samodzielnie przez chorych w warunkach ambulatoryjnych. Chociaż badania nad przestrzeganiem zaleceń przez chorych są trudne metodologicznie i obarczone znacznym ryzykiem błędu, ich wyniki i obserwacje kliniczne wskazują, że — w odniesieniu do polipragmazji u chorych na nowotwory — konieczność przyjmowania dodatkowych leków staje się problemem. Uproszczenie schematów i ograniczenie liczby zalecanych leków może zwiększyć dyscyplinę wśród chorych i poprawiać skuteczność profilaktyki.

Obiecującym preparatem złożonym jest skojarzenie netupitantu (inhibitor NK-1) z palonosetronem. Jego stosowanie w pojedynczej dawce w pierwszej dobie cyklu w skojarzeniu z kortykosteroidem pozwala na odstąpienie od podawania leków przeciwwymiotnych w kolejnych dobach [23]. Skuteczna kontrola NiW w pierwszych pięciu dobach po chemioterapii zmniejsza ryzyko wystąpienia wymiotów przepowiadających przed kolejnym cyklem leczenia. Mechanizm ich powstawania nie jest do końca poznany i ma podłoże psychogenne [24]. Przeprowadzone europejskie analizy farmakoekonomiczne wskazują na korzyści wynikające z właściwej kontroli NiW. Wystąpienie towarzyszących chemioterapii NiW o ciężkim nasileniu zwiększa koszt całego leczenia o nakłady bezpośrednio związane ze zużyciem leków przeciwwymiotnych, leków ratunkowych oraz nawodnieniem, a w niektórych przypadkach powoduje także konieczność nieplanowanej wizyty na oddziale ratunkowym czy hospitalizacji [25]. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, związanych między innymi z absencją chorobową czy pogorszeniem jakości życia. Choć liczne badania obserwacyjne świadczą o częstym nieprzestrzeganiu zaleceń, niewiele danych wskazuje na skuteczność działań mających na celu przekonanie lekarzy o wartości wytycznych i rutynowego stosowania optymalnej profilaktyki przeciwwymiotnej.

Podejmowane działania o charakterze edukacyjnym (warsztaty interaktywne, wykłady ekspertów), ale także administracyjnym (audyty, interwencje farmaceutów) wymagają powtarzalności, aby były skuteczne w praktyce. Kluczowe znaczenie ma poprawa komunikacji personelu medycznego z chorym. Jedną z podejmowanych metod jest wprowadzanie do praktyki klinicznej zwalidowanych, uproszczonych dzienniczków obserwacji NiW. Przykładowy dzienniczek zaproponowany przez MASCC jest wypełniany przez chorego dwukrotnie — po pierwszej i w piątej dobie po każdym cyklu chemioterapii [26]. Korelacja uproszczonej wersji dzienniczka z kwestionariuszami wypełnianymi codziennie jest duża i przekracza 70%. Jedną z metod poprawy stosowania profilaktyki przeciwwymiotnej zgodnie z wytycznymi może być modyfikacja programów komputerowych po-

wszechnie stosowanych w szpitalach do elektronicznych zleceń chemioterapii.

Wprowadzenie adekwatnej profilaktyki przypisanej do schematu chemioterapii w zależności od jego emetogenności może zasugerować właściwe jej stosowanie.

## Podsumowanie

Leczenie wspomagające jest nieodłączną częścią leczenia chorych na nowotwory. Zapobieganie działaniom niepożądanym terapii przeciwnowotworowej często wpływa na jej skuteczność. Mimo że wytyczne dotyczące profilaktyki NiW związanych z chemioterapią są powszechnie dostępne, to stopień ich przestrzegania nie jest wystarczający. Wpływa to na niższy odsetek kontroli NiW w praktyce klinicznej niż obserwowany w badaniach klinicznych nad lekami przeciwwymiotnymi. Wydaje się, że tylko kompleksowe podejście do przestrzegania zaleceń może poprawić kontrolę NiW oraz zmniejszyć koszty leczenia [27, 28].

## Piśmiennictwo

1. Bloechl-Daum B., Deuson R.R., 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. Aapro M., Molassiotis A., Dico 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.
3. Gralla R.J., 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.
4. 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 (Supl. 5): v232–v243.
5. Warr D.G., Grunberg S.M., Gralla R.J. 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.
6. Gilmore J.W., Peacock N.W., 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.
7. Hsieh R.K., Chan A., Kim H.K. 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.
8. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P. i wsp. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100: 2261–2268.
9. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J. i wsp. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 134–142.
10. 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.
11. 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.

12. Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią — obecne postępowanie. *Onkol. Prakt. Klin.* 2013; 9: 16–21.
13. Plużański A. Nudności i wymioty towarzyszące wysokoemetogeniczej chemioterapii — analiza praktyki klinicznej. *Nowotwory* 2015; 65: 122–127.
14. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J. i wsp. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4189–4198.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Antiemesis v2.2015. In: 2015.
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. Gdańsk: Via Medica 2013; 586–597.
17. Schmidt N., Ricarte C., Haas G. Evaluation of treatment patterns in acute nausea and vomiting in EU5 countries. *Ann. Oncol.* 2014; p. iv480. doi: 10.1093/annonc/mdu351.8.
18. França M.S., Usón Junior P.L., Antunes Y.P. i wsp. Assessment of adherence to the guidelines for the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy. *Einstein (São Paulo)* 2015; 13: 221–225.
19. Sun C.C., Bodurka D.C., Weaver C.B. i wsp. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2005; 13: 219–227.
20. Di Maio M., Gallo C., Leigh N.B. i wsp. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 910–915.
21. Keneflick H., Lee J., Fleishman V. Barriers to guidelines adherence. Improving physician adherence to clinical practice guidelines: barriers and strategies for change. Cambridge: New England Healthcare Institute 2008.
22. Celio L., Bonizzoni E., Bajetta E. i wsp. Palonosetron plus single-dose dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in women receiving anthracycline/cyclophosphamide-containing chemotherapy: meta-analysis of individual patient data examining the effect of age on outcome in two phase III trials. *Support Care Cancer* 2013; 21: 565–573.
23. Aapro M., Rugo H., Rossi G. i wsp. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1328–1333.
24. Hesketh P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2482–2494.
25. Turini M., Piovesana V., Ruffo P. i wsp. An assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting direct costs in three EU countries. *Drugs Context* 2015; 4: 212–285.
26. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T. i wsp. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool. *J. Pain Symptom Manage.* 2007; 34: 148–159.
27. Grunberg S.M. Obstacles to the implementation of antiemetic guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009; 7: 601–605.
28. Kaiser R. Antiemetic guidelines: are they being used? *Lancet Oncol.* 2005; 6: 622–625.