

APREPITANT A TÜDŐRÁK KEMOTERÁPIÁJA OKOZTA HÁNYINGER ÉS HÁNYÁS MEGELŐZÉSÉBEN

Tamási Lilla, Müller Veronika, Magyar Pál

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A magas dózisú ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kombinációk a standard kezelésként alkalmazott kortikoszteroid és 5-hidroxitriptamin(3)-receptor-antagonisták széleskörű hozzáférhetősége mellett is a betegek mintegy 50%-a esetében hányingert és hányást okoznak. A neurokinin-1-receptor antagonistá aprepitant standard antiemetikus profilaxisához való hozzáadása az ilyen szempontból panaszmentes betegek arányát 15–20%-kal emeli, ami döntően annak az eredménye, hogy mérsékli a késői, a kemoterápia bekötését követő 24 órán túli tüneteket is. A tüdőrák kemoterápiájának gerincét a nagy dózisban adott ciszplatin jelenti. A jelen közlemény az aprepitant alkalmazásával kapcsolatosan 10 beteg esetében szerzett első tapasztalatainkat összegzi. Valamennyi beteg esetében a korábbiakban az adott összetételű, első vonalban adott kemoterápia – orális ondansetron alkalmazása mellett – több alkalommal hányást okozott. Az aprepitant kemény kapszula mellett az ismertetett 10 beteg esetében a kemoterápia folytatása ellenére hányás nem jelentkezett. Hét beteg gyakorlatilag teljesen tünetmentessé vált, mind a korai-, mind pedig a késői emetikus tünetek tekintetében. Két beteg esetében a továbbiakban a késői szakban enyhe émelygés fennmaradt, hányinger vagy hányás nélkül, egy beteg enyhe hányingert említett a továbbiakban, hányás nélkül. Kis betegszámon szerzett saját tapasztalataink alapján az aprepitant a tüdőrákos betegek szupportációjában hasznos segítséget nyújthat, a betegek kemoterápia alkalmazása mellett is megfelelő életminőségének biztosítása érdekében. Magyar Onkológia 52: 179–183, 2008

Kulcsszavak: magasan emetogén kemoterápia, antiemetikus kezelés, ondansetron, aprepitant, nem kissejtes tüdőrák

Approximately one half of cancer patients experience nausea or vomiting during chemotherapy containing high-dose cisplatin, despite the use of a corticosteroid and 5-hydroxytryptamine(3) (5-HT(3)) receptor antagonists. The addition of aprepitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, improves control of emesis by a further 15–20%, and improves late phase symptoms (>24 h after chemotherapy). The cornerstone of standard first line lung cancer chemotherapy is high-dose cisplatin. Our experience with aprepitant in the chemotherapy of 10 lung cancer patients is described, who reported more than one episode of vomiting caused by chemotherapy despite the use of ondansetron previously. Aprepitant prevented acute and late phase oncoming vomiting in all 10 patients and acute and late phase nausea in 9 of the 10 patients. According to our experience on a limited number of patients, aprepitant may be of clinical benefit in the supportive treatment of lung cancer, in achieving better quality of life during chemotherapeutic cycles in these patients. Tamási L, Müller V, Magyar P. Experience with aprepitant in the prevention of nausea and vomiting caused by highly emetic chemotherapy of lung cancer. Hungarian Oncology 52: 179–183, 2008

Keywords: highly emetic chemotherapy, anti-emetic treatment, ondansetron, aprepitant, non-small cell lung cancer

Közlésre érkezett:
2008. március 20.

Elfogadva:
2008. május 13.

Levelezési cím:
Dr. Tamási Lilla
Semmelweis Egyetem,
Pulmonológiai Klinika
1125 Budapest
Diós árok 1c
Telefon: (06-20)-920-9796
E-mail:
engi.tamasi@freestart.hu

BEVEZETÉS

ANTIEMETIKUS TERÁPIA A TÜDŐRÁK KEZELÉSÉBEN

A tüdőrák világszerte kiemelkedően magas arányban felelős a daganatos halálozásokért (10). Magyarországon az elmúlt két évtizedben az incidencia jelentős emelkedése volt tapasztalható, jelenleg évente mintegy 10 000

új beteg kerül felfedezésre (4). A prevalencia jelenleg 17 000-re tehető. A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) az összes rosszindulatú tüdődaganat mintegy 2/3–3/4-ét teszi ki (16). Korai stádiumban a nem kissejtes tüdőrák sebészi megoldása javasolt, az ötéves túlélés mellett 30–60% között mozog. Tekintve, hogy a betegek jelentős része a felfedezés időpontjában inoperábilis (18), az előrehaladott betegség kezelésének aspektusai jelentősek. IV. stádium esetén a várható túlélés kezelés nélkül

4–5 hónap, ciszplatin-alapú klasszikus kombinált kemoterápia alkalmazása esetén 6–8 hónap, ciszplatin újabb citosztatikummal való kombinálása esetén 8–12 hónap (16). Az újabb, harmadik generációs készítmények (docetaxel, vinorelbin, paclitaxel, gemcitabin) nagy dózisban adott platínával történő kombinált alkalmazása esetében a betegek túlélése szignifikáns mértékben emelkedik – a ciszplatin-etopozid kezelést kapó betegek túléléséhez viszonyítva (2, 16). A nem kissejtes tüdőrák első vonalú standard terápiájaként adott ciszplatin – vinorelbin, gemcitabin, docetaxel vagy paclitaxel kezeléssel kombinálva – erősen emetogén.

A kissejtes tüdőrák kezelése elsősorban kemoterápia és szekvenciális vagy konkromittáló radioterápia (a műtét csak N0 és N1 nyirokcsomóstátus esetén mérlegelhető), emellett a komplett remisszió aránya mintegy 60%, a terápiás válasz 90% körüli (4).

Régóta ismert, hogy a kemoterápia okozta hányinger és hányás a daganatos betegek életminőségét leginkább zavaró mellékhatások között szerepelnek (17). A tüdőrák első vonalban történő kezelése során alkalmazott nagy dózisú ciszplatint tartalmazó kombinációk kifejezetten emetogén hatásúak (9).

A kemoterápia okozta korai hányás patomechanizmusában a szerotonin kulcsfontosságú szerepet tölt be, a késői, a beadást követő 24 órán túl jelentkező hányinger és hányás mechanizmusa ettől eltér. A neurokinin-1 (NK1) receptorai a központi idegrendszer hányást szabályzó központjainak fontos jelátvivő elemei. Az area postrema és nucleus tractus solitarii a hányásreflex szabályzó központjai, amelyek legjelentősebb jelátvivő molekulája az ún. P anyag (SP – „substance P”). Az SP a rá jellemző emetogén hatását NK1-receptor-mediált úton fejt ki. Állatkísérletek során az NK1-receptor gátlása a centrális és perifériás emetogén ingerek okozta tüneteket megszüntette, és ez a hatás nagymértékben függött a hatóanyag központi idegrendszerbe történő penetrációjának mértékétől (21).

A hányinger-csillapító hatású szerotonin (5-hidroxitriptamin-3 (5-HT₃)) receptorantagonista gyógyszerek megjelenése nagymértékben segítette a tumoros betegek kezelését, és a daganatos betegek szupportív terápiájának fontos részét képezi ez a gyógyszer-csoport napjainkban is. Mindemellett azonban, az 5-HT-receptorantagonisták széleskörű hozzáférhetősége ellenére, a magasan emetogénnek számító ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kombinációt kapó betegek mintegy 50%-a korai vagy késői hányingerre, hányásra panaszkozik (6). Ennek oka többek között az lehet, hogy ez a gyógyszer-csoport – kortikoszteroiddal együtt adva – a betegek 73–92%-a esetében a korai, ciszplatin-tartalmú kemoterápia beadását követő 24 órán belül jelentkező hányingert és hányást megelőzi ugyan, azonban a késői, a beadást követő 24–120 órán belül jelentkező gastrointestinalis mellékhatásokra a dexametazonhoz képest additív jótékony hatása nem igazolható (5, 19). Így a korai időszakban ugyan a betegek döntő többsége panaszmentes a hányás tekintetében, de a későbbi

időszakban a betegek kb. fele esetében hányinger vagy hányás előfordul.

A kortikoszteroidok (dexametazon, metil-prednizonon) kemoterápia okozta hányást megelőző hatása régebb óta ismert, azonban a hatásmechanizmus csak részben került leírásra. Ismert, hogy ez a gyógyszer-csoport csökkenti a szerotonin felszabadulását, illetve nemrégiben in vitro körülmények között a kortikoszteroidok 5-HT₃-receptorantagonista hatását igazolták (7).

AZ APREPITANT

Az aprepitant (Emend®, MSD) egy új generációs, magas centrális penetrációval bíró, nem fehérjetermészetű, orálisan adható antiemetikum, amely hatását az NK1-receptorok potens, szelektív gátlása útján fejt ki.

Tekintettel arra, hogy antiemetikus prevenció nélkül a ciszplatin a betegek közel 100%-a esetében hányást okoz, a hányingercsillapító gyógyszerek viselkedése ciszplatint kapó daganatos betegek bevonása mellett hatékonyan vizsgálható. Egy 562, ciszplatint (>70 mg/m²) életében először kapó, tumoros (leginkább tüdőrákos, kisebb arányban urogenitális- és egyéb tumorban szenvedő) beteg bevonása mellett történt randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat során a betegeket két csoportba osztották: ondansetron dexametazonnal vagy aprepitant és ondansetron dexametazonnal kezelt karba. Az eredmények alapján a korai és késői szakaszban fellépő hányinger és hányás szempontjából teljesen panasz- és tünetmentes betegek aránya az aprepitant csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban (72,7% vs. 52,3%, $p < 0,001$). A nemkívánatos események gyakorisága a két csoportban azonos volt. A leggyakoribb nemkívánatos események mindkét csoportban a gyengeség és a székrekedés voltak (9). Tekintettel arra, hogy a gasztrointesztinális traktus motilitásának fenntartásához is hasonló receptorfunkcióra van szükség, vizsgálták az aprepitantnak a gyomor-bélrendszer motilitására esetlegesen kifejtett káros hatását. A 12 egészséges önkéntes bevonásával történt vizsgálat alapján az aprepitant, placebohoz hasonlítva, a gyomor-bélrendszer motilitását terápiás dózisban nem befolyásolta (12).

Egy másik, 489 tumoros (tüdőrák az esetek több mint 45%-ában, valamint urogenitális-, gasztrointesztinális-, fej-nyaki- és egyéb tumorok), ciszplatint (>70 mg/m²) kapó beteg bevonásával történt vizsgálat során az aprepitant antiemetogén hatékonyságát vizsgálták. A betegek a következő két kezelési csoport egyikébe kerültek: 1. standard antiemetikus kezelés (ondansetron és dexametazon) + placebo; 2. standard antiemetikus kezelés + aprepitant. A korai panaszokat az 1., a későieket az 5. napon rögzítették. Az aprepitant, a kontroll kezeléshez képest, szignifikánsan emelte a hányingert és hányást egyáltalán nem említő betegek arányát (72% vs. 61%; $p = 0,003$), és ez a hatása a korai (88% vs. 79%; $p = 0,005$) és késői (74% vs. 63%; $p < 0,004$) panaszok tekintetében is igazolható

volt. A nemkívánatos események tekintetében szignifikáns különbség a két terápiás kar között az alábbiaktól eltekintve nem volt: stomatitis (aprepitant 4,9% vs. kontroll 1,2%, 95% CI 0,7 és 7,4 között); perifériás ödéma (aprepitant 0,4% vs. kontroll 3,7%, 95% CI -6,5 és -1,0 között); húgyúti fertőzések (aprepitant 3,7% vs. kontroll 0,8%, 95% CI 0,3 és 6,2 között; 20).

A nagy dózisú ciszplatin-terápia okozta korai és késői hányinger, illetve hányás megelőzésére vonatkozó két nagyszabású, randomizált klinikai vizsgálat eredményeinek meta-analízise az aprepitant-kezelés standard terápiához hasonlított szignifikáns előnyét igazolta a kemoterápia alkalmazását követő 5 nap mindegyikén. A meta-analízis alapjául szolgáló két tanulmány során 1043 ciszplatin-terápiában (>70 mg/m²) részesülő beteg kérdőíves adatgyűjtése történt. A hányinger-hányás vonatkozásában a betegek az első és hatodik napon az ún. FLIE-kérdőívet („functional living index emesis”) töltötték ki, illetve minden nap jellemezték a hányinger-hányás súlyosságát egy vizuális analóg skála segítségével. Az aktív kar betegei aprepitant-terápiában részesültek, a jelenleg hazánkban érvényes alkalmazási előírásban is leírt dózisokban, dexametazon és ondansetron mellett (az aprepitant alkalmazási előiratában szereplő alkalmazási módot az 1. táblázat mutatja be). A kontroll kar betegeinek kezelése az első napon 32 mg ondansetron és 20 mg dexametazon volt, majd a további 3 napon ezt napi két alkalommal adott 8 mg dexametazon követte (23). A tanulmányban leginkább tüdőrákban (kb. 40%) és urogenitális daganatban (kb. 30%) szenvedő betegek adatai szerepelnek, az átlagos alkalmazott ciszplatinadag mindkét karban 80 mg/m² volt. A két vizsgálat metaanalízisének eredményei alapján a hányinger-hányás szempontjából (vizuális analóg skála eredmények) teljesen tünetmentes betegek aránya az aprepitant csoportban szignifikánsan magasabb volt mind a korai szakaszban (86% vs. 73%, $p < 0,001$), mind pedig a késői szakaszban (72% vs. 51%, $p < 0,001$). A kemoterápiát követően eltelt időtartam figyelembevétele nélkül, a teljes adatbázis adatainak feldolgozása alapján, az aprepitant a standard antiemetikus kezeléshez képest szignifikánsan emelte a teljesen tünetmentes betegek arányát (68% vs. 48%, $p < 0,001$). A FLIE-kérdőív segítségével szerzett adatok alapján az aktív karban szignifikánsan több beteg jelezte azt, hogy a kemoterápia okozta hányinger vagy hányás az életminőségét minimálisan vagy egyáltalán nem befolyásolja (74% vs. 64%, $p < 0,01$). A legalább egy hányingerrel vagy hányással jellemezhető epizódot átélő betegek száma 146 volt az aprepitant és 259 a kontroll (ondansetron) csoportban. A nemkívánatos események gyakorisága a két csoportban megegyezett (23). Egy másik, nemrégiben közzétett vizsgálat során az aprepitant szignifikáns antiemetikus hatása mellett a kemoterápia okozta hányinger/hányás miatt szükségessé váló hospitalizációk számának csökkenését is igazolták (15). Az aprepitant – a szerotoninreceptor-antagonista gyógyszerek mellett adagolva – nemcsak a késői panaszok megelőzését eredményezi,

1. táblázat. Az antiemetikumok adagolási módja (13)

	1. nap (mg)	2. nap (mg)	3. nap (mg)	4. nap (mg)
Aprepitant	125	80	80	Semmi
Dexametazon	12	8	8	8
Ondansetron	32	0	0	0

hanem a korai hányinger és hányás tekintetében is színergista hatással rendelkezik (8).

A költséghatékonyság tekintetében egy nemrégiben publikált, döntéstámogató modellkísérlet alkalmazásával történt elemzés eredményei alapján az aprepitant a standard (ondansetron-alapú) antiemetikus terápiánál a minőségi életév-nyereséget („QALY” – quality-adjusted life year) figyelembe véve költséghatékonyabbnak bizonyult (1).

Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO – American Society of Clinical Oncology) 2006-ban megújította, és jelentősen megváltoztatta az onkológiában alkalmazott antiemetikus terápiával kapcsolatos ajánlását (11). Az új ajánlás alapját a MEDLINE, illetve Cochrane adatbázisokban hozzáférhető kontrollált randomizált klinikai vizsgálatok eredményei, valamint a lektorált folyóiratokban megjelent meta-analízisek és összefoglaló közlemények képezték.

Az ASCO 2006-os ajánlása magas emetogénnek a következő kemoterápiás készítményeket nevezi: ciszplatin, cyclophosphamid, carmustin, dacarbazin, streptozotocin, dactinomycin, valamint pontosan definiálja a mérsékelt emetogén (carboplatin, epirubicin, doxorubicin, oxaliplatin, irinotecan stb.) és kevésbé emetogén citosztatikumokat. Kimondja, hogy az orális és intravénás antiemetikus terápia azonos hatékonyságú. Az ajánlás által a magas emetogén és mérsékelt emetogén citosztatikumot tartalmazó kemoterápia mellett javasolt antiemetikus kezelést a 2. táblázat foglalja össze (11). Kiemeli, hogy magas emetogén kemoterápia mellett az

2. táblázat. Magasan emetogén és mérsékelt emetogén citosztatikumot tartalmazó kemoterápia mellett javasolt antiemetikus kezelés

Emetogén rizikó (a hányás incidenciája prevenció nélkül)	Javasolt antiemetikus terápia
Magas (>90%)	5-HT ₃ szerotoninreceptor-antagonista az 1. napon Dexametazon az 1–4. napon Aprepitant az 1–3. napon
Mérsékelt (30%–90%)	5-HT ₃ szerotoninreceptor-antagonista az 1. napon Dexametazon az 1. napon (esetleg folytatva a 3. napig) (adható továbbá: aprepitant az 1–3. napon)

(Forrás: ASCO 2006-os ajánlása)

ajánlásban leírt hatóanyagoknál rosszabb terápiás indexszel bíró készítmények adásának nincs helye, a korai tünetek megelőzése szempontjából leghatékonyabb kombináció a nagy betegszámú, kontrollált, multicentrikus vizsgálatok eredményei alapján az 5-HT3 szerotoninreceptor-antagonista – dexametazon – aprepitant kombináció. A szerotoninreceptor-antagonista ondansetron javasolt adagja a kemoterápia 1. napján orálisan 24 mg, granisetron esetén ez 2 mg (2. táblázat).

Az általában a cisplatin beadását követő 24 órán túl megjelenő késői hányinger és hányás megelőzésével kapcsolatosan az ASCO 2006-os ajánlása alapján két gyógyszerből álló kombináció alkalmazása javasolt: aprepitant és dexametazon, 5-HT3 szerotoninreceptor-antagonista nélkül (11). A két amerikai irányelv (ASCO 2006 és NCCN 2008 – National Comprehensive Cancer Network, USA) szerint a késői hányás megelőzésére magasan emetogén kombináció mellett az 5-HT3 szerotoninreceptor-antagonisták nem javasoltak (11, 14).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK, EREDMÉNYEK

A nem kissejtes tüdőrák első vonalban adott standard terápiájaként adott cisplatin – vinorelbin, gemcitabin, docetaxel vagy paclitaxel kezeléssel kombinálva – erősen emetogén. A kissejtes tüdőrák leggyakrabban alkalmazott cisplatin-etoposid terápiája szintén hasonló mértékben emetogén.

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján 10 beteg esetében alkalmaztunk aprepitant-kezelést. Valamennyi beteg esetében a korábbiakban az adott összetételű, első vonalban adott kemoterápia – orális ondansetron alkalmazása mellett – több alkalommal hányást okozott. A betegek vonatkozó klinikai adatokat a 3. táblázat foglalja össze. Valamennyi beteg általános állapota ECOG 0–1 volt (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group beosztása alapján; 16). Az alkalmazott kemoterápia az érvényes protokoll által leírt adagokat követte, a cisplatin dózisa minden esetben 70 mg/m², vagy ennél magasabb volt.

A betegek mindegyike esetében az adott kemoterápia korábbi ciklusa hányingert (NCI-kritériumok alapján 2–3 toxicitási szint; 3) és egy alkalmat meghaladó gyakoriságú hányást (NCI-kritériumok alapján 1–4 szint; 3) váltott ki. Az aprepitant adagolási módja megfelelt az alkalmazási előírás által leírtaknak (1. táblázat).

Tapasztalataink alapján az aprepitant kemény kapszula mellett az ismertett 10 beteg esetében a kemoterápia folytatása mellett – nem kissejtes tüdőrákban befejezett 4 ciklusig, egy beteg esetében (8. beteg a 3. táblázatban) befejezett 6 ciklusig, kissejtes tüdőrákban befejezett 6 ciklusig – hányás nem jelentkezett. Hét beteg gyakorlatilag teljesen tünetmentessé vált az aprepitant-terápia adása mellett, mind a korai-, mind pedig a késői emetikus tünetek tekintetében (NCI toxicitási szint: 0). Két beteg esetében a továbbiakban a késői szakban enyhe émelygés fennmaradt (hányinger NCI-szintje 1; hányás NCI-szintje 0), hányinger vagy hányás nélkül. Egy beteg minimális hányingert említett a továbbiakban, hányás nélkül (hányinger NCI-szintje 1; hányás NCI-szintje 0). Ezen a kis betegszámon az aprepitant-terápiának tulajdonítható mellékhatást nem észleltünk.

MEGBESZÉLÉS

Az irodalmi adatok alapján az erősen emetogén, nagy dózisú cisplatinet tartalmazó kemoterápia mellett jelentkező hányinger és hányás tekintetében az ondansetron a korai tüneteket megfelelően uralja, azonban a kemoterápia beadását követő 24 órán túl jelentkező, ún. késői tüneteket nem kontrollálja megfelelő mértékben. Ismert, hogy az 5-HT-receptorantagonisták széleskörű hozzáférhetősége ellenére, a magasan emetogénnek számító cisplatin-tartalmú kemoterápiás kombinációt kapó betegek mintegy 50%-a hányásra panaszkodik. A tüdőrák standard első vonalban adott kemoterápiás kombinációinak gerincét a nagy dózisú platinaszármazék képezi. Ebben a betegcsoportban aprepitant alkalmazásával – ondansetron és dexametazon mellett – jelentősen csökkenthető a hányinger és hányás gyakori-

3. táblázat. Az aprepitant-kezelésben részesülő betegek klinikai adatai és az emetogén mellékhatások szempontjából elért eredmény

Beteg	Szövetten	Stádium	Kemoterápia	Ciklusok az aprepitant előtt	Eredmény (hányinger/hányás NCI-szint)
1.	Planocellularis	IIIB	CDDP – TAX	1	0/0
2.	Kissejtes	kiterjedt	CDDP – etop	4	0/0
3.	Adenocarcinoma	IV	CDDP – VNB	2	0/0
4.	Planocellularis	adjuváns	CDDP – VNB	2	0/0
5.	Adenocarcinoma	IIIB	CDDP – TXT	3	1/0
6.	Adenocarcinoma	IV	CDDP – VNB	2	0/0
7.	Kissejtes	kiterjedt	CDDP – etop	3	0/0
8.	Adenocarcinoma	IV	CDDP – TAX	4	1/0
9.	Adenocarcinoma	adjuváns	CDDP – VNB	2	0/0
10.	Planocellularis	IIIA	CDDP – GEM	2	1/0

CDDP – cisplatin; TAX – paclitaxel; etop – etoposid; VNB – vinorelbin; TXT – docetaxel; GEM – gemcitabin; NCI – National Cancer Institute)

(NCI forrás: 3)

sága, és szignifikánsan (mintegy 20%-kal) emelhető az ilyen szempontból teljesen tünetmentes betegek aránya (23).

Első, már kezelt és a korábbi kemoterápiás ciklusok során jelentős emetogén mellékhatást észlelő tüdőrákos betegeken történő alkalmazása során az aprepitant – az alkalmazási előírásban részletezett adagolási mód szerint alkalmazva – mind a korai, mind a késői, platinaszármazék okozta hányást megszüntette, valamint a betegek nagy részében megelőzte a hányinger kialakulását is. Kis betegszámon szerzett saját tapasztalataink alapján az aprepitant a tüdőrákos betegek szupportációjában hasznos segítséget nyújthat, a betegek kemoterápia alkalmazása mellett is megfelelő életminőségének biztosítása érdekében.

IRODALOM

1. Annemans L, Strens D, Lox E, et al. Cost-effectiveness analysis of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Belgium. *Support Care Cancer* 2007 Oct 27 [Epub ahead of print]
2. Belani CP, Eckardt J. Development of docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 46(Suppl 2):S3–11, 2004
3. Erckhard S. (Szerk.) A felnőttkori daganatos betegségek gyógyszeres kezelése. Medicina Könyvkiadó RT, Budapest, 1998
4. Egészségügyi Közlöny 2008 (3): Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a tüdő rosszindulatú daganatairól. 2008/3: 1597–1615
5. Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 23:1289–1294, 2005
6. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 17:2971–2994, 2002
7. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 18:233–240, 2007
8. Herrstedt J, Dombrowsky P. Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 101:143–150, 2007
9. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla JR, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 21:1–8, 2003
10. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 54:8–29, 2004
11. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 18:2932–2946, 2006
12. Madsen JL, Fuglsang S. A randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial of the NK1 receptor antagonist aprepitant on gastrointestinal motor function in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther* 27:609–615, 2008
13. MSD: Emend®, Alkalmazási előírás.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf, 2008. Accessed on 13 March 2008
15. Osorio-Sanchez JA, Karapetis C, Koczwara B. Efficacy of aprepitant in management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Intern Med* 37:247–250, 2007
16. Ostoros Gy, Szondy K. A tüdőrák kemoterápiája. In: Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mesotheliomája. Szerk: Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K, Medicina, Budapest, 2006, pp. 139–165
17. Passik SD, Kirsh KL, Rosenfeld B, et al. The changeable nature of patients' fears regarding chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 21:113–120, 2001
18. Ponn RB, LoCicero J III, Daly BDT. Surgical treatment of nonsmall cell lung cancer. In: General thoracic surgery. 6th ed. Eds: Shields TW, LoCicero J, Ponn R et al, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 1548–1587
19. Roila F, Donati D, Tamberi S, et al. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 10:88–95, 2001
20. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 17:1000–1006, 2006
21. Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al. Tachykinin NK1-receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacol* 35:1121–1129, 1996
22. Warr DG. Chemotherapy- and cancer-related nausea and vomiting. *Curr Oncol* 15:S4–9, 2008
23. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK1 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* 41:1278–1285, 2005