

A daganatos betegséghez és kezeléshez társuló hányinger és hányás differenciál-diagnosztikája és korszerű kezelése

SIMKÓ CSABA

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Erzsébet Hospice Otthon, Miskolc

Levelezési cím:

Dr. Simkó Csaba, Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Erzsébet Hospice Otthon, Miskolc. Tel.: +36/30/664-7385, 46/555-619, e-mail: simkocsa@gmail.com

Közlésre érkezett:

2017. június 6.

Elfogadva:

2017. július 22.

Mind a daganatos betegségnek, mind az onkológiai kezelésnek gyakori, rettegett velejárója a hányinger, ill. a hányás, mely jelentősen rontja az életminőséget, hospitalizációt és felesleges vizsgálatokat eredményezhet. A szerző – rendhagyó módon – együtt tárgyalja a kemo- és sugárterápiához társuló, valamint a betegség előrehaladott stádiumában jelentkező ezen panaszokat, egységes szemléletet kívánva adni a probléma kezeléséhez. A patofiziológiai alapok áttekintése kapcsán bemutatja a hányinger-hányás különböző típusait, gyakorlati szempontokat szem előtt tartó differenciáldiagnosztikáját, majd részletesen bemutatja a különböző hányáscsillapító gyógyszercsoportokat. Kiemeli az elmúlt néhány év vizsgálati eredményei alapján az olanzapin meglepően jó hatékonyságát mind a kemoterápiához társuló akut, mind a késői típusú hányinger-hányás megelőzésében, ill. kezelésében. Bár nem törekszik a MASCC és ESMO által 2016-ban kibocsátott új antiemetikus vezérelv teljes körű ismertetésére, ennek összefoglaló ajánlása az egyéb eredetű hányinger-hányás csillapítással együtt bemutatásra kerül. *Magy Onkol* 61:247–257, 2017

Kulcsszavak: daganat, palliatív ellátás, hányinger, hányás, antiemetikumok

Nausea and vomiting are frequent and fearful issues both of cancer itself and its treatment, resulting in reduced quality of life, hospitalization and unnecessary medical investigations. Unconventionally, the author discusses the treatment-related and non-treatment-related complaints together, so as to give an integrated approach to this problem. Different types of nausea/vomiting and important causes are explained by discussion of the pathophysiology and clinical symptoms. Different classes of antiemetics are detailed, emphasizing the evolving role of olanzapine in the treatment of both the acute and delayed type of chemotherapy-induced nausea/vomiting. It was no aim of this review to detail all aspects of MASCC and ESMO antiemetic guideline issued in 2016, but the main topics are presented together with other antiemetic strategies.

*Simkó C. Differential diagnosis and treatment of nausea and vomiting associated with cancer or its treatment. *Magy Onkol* 61:247–257, 2017*

Keywords: cancer, palliative care, nausea, vomiting, antiemetics

BEVEZETÉS

A fájdalomon kívül a hányinger (HI), ill. hányás (H) az a két tünet, mely a daganatos betegség, ill. kezelés legrettegettebb velejárója. Bár a szerotoninreceptor-antagonisták (5-HT₃-RA-k), majd a neurokinin-1-receptor-antagonisták (NK-1-RA-k) alkalmazása óta a kemoterápia (KT), ill. sugárterápia (ST) szövődményeként fellépő HI/H lényegesen kisebb probléma, mint 20-30 évvel ezelőtt, még ma is jelentős azon betegek száma, akik e panasz kínzó formájától szenvednek. Ehhez társul elsősorban a betegség előrehaladott stádiumában fellépő, gyakran igen komplex hátterű HI/H kérdésköre, melynek szakszerű kezelése a mindennapi orvosi gyakorlatban – tapasztalataink szerint – sok kívánnivalót hagy maga után. A jelen tanulmányban rendhagyó módon együtt kerülnek tárgyalásra a felnőtt daganatos betegek onkológiai kezeléshez társuló és az egyéb patomechanizmusú hányásai, ezzel is kifejezve, hogy a betegség előrehaladott stádiumában lévők ugyanolyan kiemelt figyelmet érdemelnek, mint a még aktív onkológiai ellátásban részesülők. A szerző a palliatív ellátás területén dolgozik, ezért nem tekintette feladatának a Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) és a European Society of Medical Oncology (ESMO) 2016-ban közösen kibocsátott antiemetikus guideline-jának (1) teljes körű ismertetését. Ugyanakkor, mivel ebben a témában magyar nyelvű közlemény évek óta nem jelent meg, a vezérelv leglényegesebb megállapításai megbeszélésre kerülnek (2). A tanulmány nem érinti a gyermekekre vonatkozó ajánlásokat (3).

DEFINIÍCIÓK, KÓRFORMÁK

A hányinger, émelygés nehezen körülírható szubjektív érzet, gyomor környéki diszkomfort, mely legtöbbször hányásra késztet, és azt megelőzően lép fel. Daganatos betegeken nemritkán a hányástól függetlenül is jelen lehet, elhúzódó formájában étvágytalansággal, gyakran szagok iránti érzékenységgel társul. A hányás egy komplex motoros működés, melynek eredményeként a gyomortartalom nagy erővel ürül a szájon keresztül. Az öklendezés a hányásban részt vevő izmok erőteljes, ismételt összehúzódása, mely azonban nem eredményez hányást. A hányás súlyosságának megítélésekor az öklendezések számát is figyelembe kell venni. A valódi hányást el kell különíteni még a refluxtól, a regurgitációtól, az özofageális hányástól, a ruminációtól és a nagyobb mennyiségű köpet ürítésétől is, mely a beteg számára nehézséget okozhat.

A KT indukálta HI/H (közismert angol rövidítése CINV = chemotherapy-induced nausea and vomiting) több típusát különböztetjük el. Az akut CINV a KT első 24 órájában jelentkezik, míg a késői CINV eltérő patomechanizmussal a 2–5. napon. Az 5 napon túl fennmaradó HI/H hátterében általában egyéb okok fennállása keresendő. ST esetében az akut HI/H az 1–2. napon, míg a késői típusú a 2–10. napon jelentkezik (4). Az anticipált (anticipátoros) HI/H a KT beadása előtt lép fel, kondicionált reflex eredményeként. Áttörésesnek nevezzük a CINV-t, ha a guideline-ban meghatározott profilaxis al-

kalmazása ellenére lép fel, a KT/ST napján. Bár az irodalom használja a refrakter CINV kifejezést, a fogalom nem pontosan körülhatárolt (5). A biológiai kezelések által provokált HI/H-t nem választják élesen külön a KT-asszociált HI/H-tól, ezek emetogenitása mérsékelt vagy alacsony fokú (1). A palliatív ellátás során didaktikai okokból a HI/H típusok besorolása legtöbbször a vélelmezett patomechanizmus alapján történik (motilitászavarhoz, bélobstrukcióhoz, toxikus, ill. vestibuláris ingerekhez, fokozott garatingerlékenységhez kötődő HI/H) (6).

A PROBLÉMA JELENTŐSÉGE

A tartós HI, a visszatérő H negatívan befolyásolja a beteg étvágyát, táplálék- és folyadékfelvételét, gyógyszerbevételi képességét, fokozhatja fájdalmait, fulladását, gyengeségét, kiszolgáltatottságát, szorongását. Kiszáradáshoz, hiponatrémia, hipokalémia, azotémia, metabolikus alkalózis (vékonybélnedv vesztes esetén metabolikus acidózis) kialakulásához vezethet, ill. ha az okok nem egyértelműsíthetők, felesleges orvosi vizsgálatokat tehet szükségessé. Előfordul, hogy a nem megfelelően csillapított hányás hátterében a valósnál súlyosabb fokú gyomor-bél rendszeri szűkületet vélelményeznek, és nazogasztrikus szonda, netán tápláló jejunosztóma kerül feleslegesen behelyezésre. A visszatérő, erős hányás következtében bekövetkezhet a nyelőcső nyálkahártyájának, falának, ill. varixainak ruptúrája, míg terminális állapotban a nagyobb volumenű hányás aspirációt, akár közvetlenül a beteg halálát is okozhatja. Bár az utóbb felsorolt esetek nem túl gyakoriak, a KT-hoz, ST-hoz kötődő HI/H lehet annyira kínzó, hogy a további kezelések megtagadásához vezet (7).

GYAKORISÁG, EPIDEMIOLÓGIAI TÉNYEZŐK

A CINV (és az egyéb ún. toxikus típusú HI/H-ok) esetében gyakrabban érintettek az 55 évnél fiatalabbak, a nők, azok, akiknek személyes előzményeiben kinetózis vagy H-ra való hajlam szerepel, míg a korábbi, rendszeres alkoholfogyasztás csökkenti ennek esélyeit. A CINV az egyéni adottságon túl alapvetően függ az alkalmazott KT-tól vagy ezek kombinációjától, a daganatellenes szer dózistól, a bevitel módjától, az alkalmazott profilaktikus antiemetikumoktól, bizonyos esetekben a társ gyógyszerektől (erős CYP3A4-induktorok csökkenthetik az NK-1-RA-k, ill. 5-HT₃-RA-k hatékonyságát), és a korábbi CINV kivédésének hatékonyságától (8). Emetogenitás szempontjából a daganatellenes szereket 4 csoportra osztjuk: magas (>90%), mérsékelt (30–90%), alacsony (10–30%) és minimális (<10%) emetogén kockázatú csoportokra (1) (1. táblázat). A besorolás a profilaxis nélküli akut CINV fellépési gyakorisága alapján készült, időszakosan revízió alá kerül, és nem tesz különbséget a CINV különböző típusai között (1, 9). Ilyen körülmények között a magas emetogenitású KT-k a betegek kb. 90%-ában, a mérsékelt emetogenitásúak 30–90%-ban okoznának HI/H-t. A késői CINV vonatkozásában fokozott kockázatúnak számít a ciszplatín, a carboplatin, a doxorubicin és a ciklofoszfamid (10). Az akut CINV hiánya nem jelenti azt, hogy késői CINV nem lép fel,

1. TÁBLÁZAT. Fontosabb daganatellenes szerek emetogenitása a MASCC/ESMO 2016. évi irányelve alapján [1]

Emetogenitás	Az alkalmazás módja		
	Intravénás (egy dózis)		Orális (teljes dózis)
Magas	antraciklin+ciklofoszfamid karmusztiin ciszpaltin	ciklofoszfamid >1500 mg/m ² dakarbazin sztreptozocin	prokarbazin
Mérsékelt	alemtuzumab bendamusztiin carboplatin ciklofoszfamid <1500 mg/m ² citarabin >1000 mg/m ² daunorubicin doxorubicin	epirubicin idarubicin ifoszfamid irinotecan oxaliplatin romidepsin temozolomid thiotepa trabectedin	bosutinib ceritinib crizotinib ciklofoszfamid imatinib temozolomid vinorelbin
Alacsony	belinostat blinatumomab bortezomib brentuximab cetuximab cabazitaxel carfilzomib catumaxomab citarabin ≤1000 mg/m ² docetaxel etopozid 5-fluorouracil gemcitabin	ipilimumab metotrexát mitomicin mitoxantron paclitaxel panitumumab pemetrexed pertuzumab temsirolimus topotecan trastuzumab-emtansin vinflunine	afatinib capecitabin dabrafenib everolimus etopozid fludarabin lapatinib lenalidomid olaparib nilotinib sunitinib tegafururacil talidomid vandetanib vorinostat
Minimális	bevacizumab bleomycin busulfan cladribine fludarabin nivolumab oftamumumab	pembrolizumab pixantron rituximab trastuzumab vinblasztin vinkrisztin vinorelbin	klórambucil erlotinib gefitinib hidroxiurea melfalán metotrexát pomalidomid ruxolitinib sorafenib 6-tioguanin vemurafenib vismodegib

a betegek 24%-a jelzett HI-t, ill. 23%-a H-t ilyen feltételek mellett [11]. Antiemetikus profilaxis alkalmazása mellett egy 2004-ben megjelent, 298 beteget felölelő, nemzetközi, prospektív tanulmány közepes, ill. magas emetogenitású KT mellett 33–37%-os akut és 28–52%-os késői CINV jelenlétét regisztrálta [11]. 2007–2008-ban 178 betegen történt felmérés a CINV összesített előfordulási gyakoriságát 61,2%-nak találta (akut 34%, késői 58%) [7], 2016-ban 413, magas emetogenitású KT-t kapó beteg 35%-a jelzett HI/H-t a kezelést követő 1–5 nap folyamán [12]. A 2–3. KT-s ciklusban a késői CINV legjelentősebb, független rizikótényezőjeként az 1. kezelés során fellépő HI/H-t találták, 5,7–7,3-szeres kockázattal [13].

A HI mint külön entitás az utóbbi néhány évben került a figyelem középpontjába, H híján a kezelőorvosok a HI gyakoriságát akár 40%-kal alábecsülhetik [14].

A sugárkezelés emetogenitása elsődlegesen az anatómiai régió függvénye. A MASCC/ESMO 2016-os guideline-ja a KT-k emetogenitásához hasonló, a korábbi irányelvhez képest módosított beosztást használ [2. táblázat]. Független rizikófaktornak számít a 400 cm²-t meghaladó besugárzási mező és az együttesen alkalmazott KT [1]. A felhisi régióra adott sugárkezelés esetén Dennis összefoglaló tanulmánya a HI gyakoriságát 50–67%-nak, a H gyakoriságát 21–38%-nak találta [15].

2. TÁBLÁZAT. A sugárkezelés emetogén kockázata és kivédésének stratégiája a MASCC/ESMO 2016. évi irányelve alapján (1)

Emetogenitás	Besugarazott régió	Antiemetikus profilaxis
Magas	teljes test	5-HT3-RA+dexa (pl. 2x8 mg ondanszetron+2x8 mg dexa)
Mérsékelt	felhasi terület, koponya+gerinc	5-HT3-RA+sze. dexa
Alacsony	koponya	profilaxis vagy kezelés: dexa
	fej, nyak, mellkas, medence	profilaxis vagy kezelés: dexa vagy D-RA vagy 5-HT3-RA
Minimális	végtagok, emlő	profilaxis nem szükséges, kezelés: dexa vagy D-RA vagy 5-HT3-RA

5-HT3-RA: szerotoninreceptor-antagonista; dexa: dexametazon; D-RA: dopaminreceptor-antagonista

A betegség előrehaladott stádiumában a betegek igen heterogén csoportot alkotnak, számos súlyos társbetegséggel. A HI/H okai gyakran összetettek, fő meghatározói a primer tumor, ill. az áttétek lokalizációja (fokozott a kockázat gyomor, hasnyálmirigy, ovárium, kolorektális, emlő kiindulású, ill. a peritoneumon áttétet képző daganatok esetében), az alkalmazott gyógyszerek (3. táblázat), valamint a só-víz háztartás esetleges zavarainak kockázati tényezői (szívelégtelenség, portális hipertenzió, vese-, ill. májműködési zavarok) (6, 16). Míg korábbi tanulmányok a palliatív gondozásba kerülő betegek 30-40%-ában találtak HI/H-t, mely az élet utolsó heteiben kb. 60-70%-ra emelkedett (17, 18), két frissebb, nagy betegszámot felölelő prospektív vizsgálat mindössze a betegek 10-24%-ában talált közepes súlyosságú fokot elérő HI/H-t (19, 20). Az egyes tanulmányok metodológiai eltérése

3. TÁBLÁZAT. A HI/H kiváltásában szerepet játszó gyakoribb gyógyszerek

daganatellenes szerek
gyenge és erős opioidok
proteázgátlók
glucose-like protein-1 (GLP-1) agonisták
antibiotikumok (metronidazol, makrolidok, tetraciklinek, nitrofurantoin)
tbc elleni szerek (izonidid)
köptetők
antidepresszánsok
antiepileptikumok (karbamazepin, valproat)
teofillin
digitális
Parkinson-ellenes szerek
NSAID-ok, acetilszalicilsav
interferon
biszfoszfonátok
ásványi anyagok, nyomelemek (vas, cink)

mellett gyanítható, hogy a HI/H utóbbi 10-15 évben látható csökkenésében a kevésbé emetogén opioidok alkalmazásának, ill. a palliatív ellátás gyakorlatában bekövetkező egyéb változásoknak is szerepe van (alacsonyabb opiátdózisok, adjuvánsok szélesebb körű alkalmazása, aktívabb só-víz háztartás kontroll stb.).

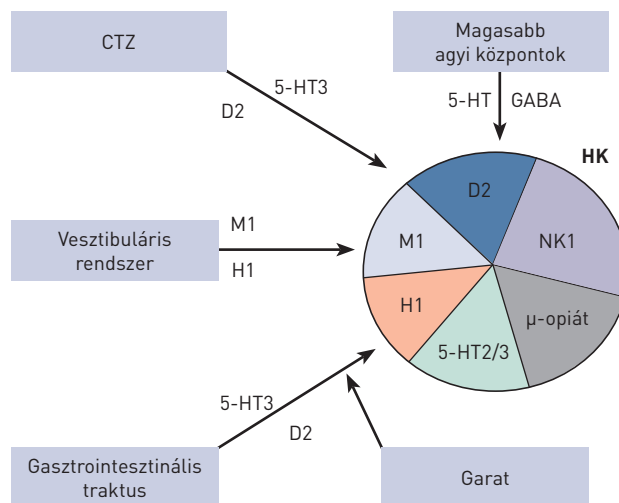
A HI/H MÉRÉSE

Egységesen elfogadott mérési rendszer nem áll rendelkezésre, különösen a HI objektívizálása ütközik nehézségbe. A CINV vonatkozásában legtöbbször ennek életminőségre kifejtett hatását vizsgálják (Functional Living Index-Emesis) (21, 22). A palliatív ellátásban önállóan vagy egyéb életminőségi tényezőkkel együtt szokták a HI/H szubjektív megítélését mérni (Edmonton Symptom Assessment System, Palliative Care Outcome Scale) (23, 24).

ANATÓMIAI ALAPOK, PATOMECHANIZMUS

A H bonyolult folyamat, számos harántcsíkt és simaizom, valamint vegetatív tevékenység összehangolt működésének a következménye. Ezért a szinkronizáló tevékenységért az agytörzs formatio reticularisában elhelyezkedő magcsoport, a hányásközpont felelős, melyet az utóbbi 15 év kutatásai alapján a nucleus tractus solitariival (NTS) azonosítunk (25). Ide a fő irányból érkezik afferentáció (1. ábra):

1. A nyúltagyban, az area postremában elhelyezkedő kemoreceptor trigger zóna (CTZ) funkcionálisan kívül esik a vér-agy gáton, így sejtjei közvetlenül érintkeznek a vérben lévő endogén vagy exogén eredetű „toxikus” emetogén



1. ÁBRA. A hányásközpont afferentációja. HK: hányásközpont; CTZ: kemoreceptor trigger zóna; 5-HT: szerotonin; GABA: gamma-amino-vajsav; 5-HT2: szerotonin-2-receptor; 5-HT3: szerotonin-3-receptor; D2: dopamin-2-receptor; M1: muszkarinerg-1 (acetilkolin) receptor; H1: hisztamin-1-receptor; NK1: neurokinin-1-receptor

ingerekkel. Részben ezen keresztül válthat ki HI/H-t a KT, a HI-t keltő gyógyszerek jó része, az azotémia, a hiperkalciémia, bakteriális toxinok révén az infekciók. Jellemző itt a dopamin-2 (D2), az 5-HT3, az NK-1 és a μ -opiátreceptorok túlsúlya (25).

2. A n. vagus zsigeri afferenseinek egy része a hányásközpontban végződik. Részben mechano-receptorokon keresztül, részben az enterokromaffin sejtekből felszabaduló szerotonin (5-HT) révén vált ki HI/H-t a gyomor-, ill. bélfal feszülése, irritációja. Ilyen izgató tényezőnek számít a KT, ill. felhási régiót érő ST is. A keringésbe kerülő 5-HT javarészt ugyan felveszik a trombociták, ill. lebontja a máj, de a májban ingerületbe hozza az itt végződő vagusrostokat. A vagus közvetíti az egyéb hasi szervekből (hashártya, vesemedence stb.) kiinduló, H-t eredményező ingereket, míg a n. glossopharyngeussal együtt felelős a garat ingerlése által kiváltott öklendezésért. A vagus mediálta HI/H esetében fontos transzmitterek, ill. receptorok a D2, 5-HT3, hisztamin (H1) és a muszkarinerg idegvégződésen felszabaduló acetilkolin (M1). A disztális vastagbél paraszimpatikus beidegzése az S2–4 szelvényekből ered, a HI/H vonatkozásában nem foglalkozunk a régióval külön entitásként (25).

3. A vestibuláris ingerek H1- és M1-receptorok által mediált módon, a n. vestibularison keresztül érik el a hányásközpontot.

4. A hányásközpont az agytörzsből és magasabb agyi központokból (talamusz, hipotalamusz, limbikus rendszer, agykéreg) is kap ingerületeket. Így érvényesülnek – döntően GABA-n keresztül – bizonyos vizuális, szagingerek, ill. pszichés tényezők (szorongás, anticipált H) emetogén hatásai, míg a koponyaűri nyomásfokozódás okozta H pontos patomechanizmusa nem ismert.

Míg az akut CINV esetében a döntő patogenetikai út az 5-HT rendszeren keresztül valósul meg, késői CINV vonatkozásában jelenleg a CTZ és az NTS területén magasabb koncentrációt elérő NK-1-nek tulajdonítunk jelentőséget (26, 27). A vagus afferensek viscerális idegvégződésein jelen lévő NK-1-receptorok, valamint az NK-1-RA-k akut CINV-ben betöltött szerepe arra engednek következtetni, hogy az enterokromaffin sejtekből P anyag is felszabadul, részt véve az akut CINV patogenezisében. Az NK-1-antagonista tulajdonsággal nem bíró olanzapin ugyanakkor meglepően jó eredményeket mutat mind az akut, mind a késői CINV vonatkozásában, mely további kutatásra ösztönöz (28–30).

A HI patomechanizmusával kapcsolatban egyelőre sok megválaszolatlan kérdés van. Különösen a késői CINV kezelése során látható, hogy míg az 5-HT3- és NK-1-RA-k magát a hányást legtöbbször megfelelően csökkentik, a HI csökkentésében kevésbé hatékonyak, jelezve, hogy ebben más ingerátvivő anyagok, ill. receptorok is lényeges szerepet játszhatnak (26). A széles spektrumú antiemetikumok, mint amilyen a levomepromazin, ill. az olanzapin a HI csökkentése vonatkozásában felülmúlhatják az 5-HT3- és NK-1-RA-k hatékonyságát (28, 30, 31).

A HI/H OKAINAK FELDERÍTÉSE

Míg a daganatellenes kezelések során fellépő HI/H oka általában egyértelmű, és a panaszok rövid ideig állnak fenn, a betegség előrehaladott stádiumában a HI/H általában huzamosan fennálló probléma, a háttérben számos, néha egyidejűleg jelen lévő kiváltó tényezővel. Az eredményes palliatív kezelés érdekében törekedni kell ezen okok lehetőség szerinti feltárására, melynek alapja az igen részletes anamnéziszfelvétel, ill. gondos fizikális vizsgálat. Ezzel Davies tanulmánya szerint 75%-ban sikeresen lehetett azonosítani a HI/H okait palliatív ellátást igénylők esetében (34). Szükség lehet laboratóriumi (vesefunkció, ionok, SeCa, kvalitatív vérékép, CRP, vizelet), ritkábban képalkotó vizsgálat végzésére is a HI/H szóba jövő okainak elkülönítéséhez, gasztroszkópia azonban csak igen ritkán indokolt. A hospice-gondozásba kerülő betegek 80–90%-ában a HI/H háttérben gyomormotilitás-zavar, bélobstrukció, gyógyszerek és metabolikus eltérések állnak (6, 16, 33, 34).

A gyomor motilitászavarát előidézhetik antikolinerg hatású gyógyszerek (opioidok, triciklikus antidepresszánsok, neuroleptikumok, antihisztaminok, atropin, hioszciamin), a gyomor, ill. hasnyálmirigy tumora, extrém méretű hepatomegália, feszülő aszcitesz, ill. társbetegségek (pl. diabétesz). A H ilyenkor elsősorban szilárd táplálék fogyasztását követően lép fel, korai teltségérzet kíséretében, és ételmaradékot tartalmaz. A HI nem túl jelentős, és a H-t követően megszűnik. Nemritkán látunk motilitászavar típusú HI/H-t, egyértelműen beazonosítható provokáló tényező nélkül, társuló korai teltség típusú étvágytalansággal (tumorasszociált diszpepszia). Ha a beteg permanens HI nélkül egy bizonyos idő eltelte után még az addig elfogyasztott folyadékot is kihányja, a háttérben felmerül gyomorkimeneti obstrukció lehetősége. Ezt okozhatja az antrumot érintő gyomor-, ill. a duodenumot komprimáló pankreászfejtmű, sőt akár pilorusz környéki fekély is. Ilyenkor a hányadékban vékonybélnedv vagy epe általában nem jelenik meg. Ha a gyomorkorpusz nem beszűrt, a hányadék lehet nagy volumenű. Súlyos fokú elzáródás esetén a gyomor bazális szekréuma sem tud távozni, azaz a beteg akkor is hány, ha orális bevitel nem történik. Ennek hiányában annyi elfolyás nagy valószínűséggel jelen van, amit egy jejunális tápszondán át biztosítani tudunk, tehát ilyen esetben előbb kell a beteg antiemetikus kezelését optimalizálni, mint tápláló jejunosztómiát létesíteni! A kávézaccszerű H gyomorerózióra, a friss vagy alvadékos vér ürítése ulkuszra, tumoros vérzésre vagy nyelőcsővarix-ruptúrára utalhat. Az atóniás gyomortartalom sötétbarna, nagy volumenű, nem székletságú, és gyakran tartalmaz kevés savhematint. A hányadék epés voltának túlzott diagnosztikus jelentősége nincs, az ismétlődő H általában előbb-utóbb epéssé válik. A tumoros bélobstrukció fokozatosan alakul ki, a klinikai megjelenés nagymértékben függ az érintett bélszakasz helyétől. A vékonybél részleges elzáródásának vezető tünete szokott lenni a HI, ill. a gyakran epésnek véleményezett, zöld (vékonybélnedv-tartalmú) H. Bár gyakori, de nem kötelező velejárója a fájdalom, ugyanakkor

a bélhangok finom, kissé csengő jellegű megváltozása korai és meglehetősen szenzitív tünet. Súlyosabb fokú elzáródásban gyakran hallunk hiperszonor, erőlködő bélhangokat, időnként észlelhető loccsanással, ill. béldisztenzióra utaló tapintási lelettel. Mivel a vékonybél-obstrukciók java részét karcinózis okozza, gyakori társuló tünet az aszcitesz. A klasszikus bélsárhányás és nagyfokú meteorizmus a disztálisabb elzáródások tünete. Vastagbél-elzáródásban a H általában késői tünet. Bár a mindennapi gyakorlatban bélobstrukció gyanúja esetén kötelező klinikai rutinnak számít a natív hasi röntgenfelvétel, ismert és rendszeresen ellenőrzött tumoros beteg esetében – hacsak a bélelzáródás miatt sebészi beavatkozást nem tervezünk – ennek hozadéka legtöbbször csekély, a beteg gondos vizsgálatával megbízható klinikai vélemény adható.

A CTZ által közvetített ún. toxikus típusú HI/H-ra a tartós émelygés, súlyosabb esetben – a gyakran frusztrán – öklendezés jellemző, melyet a H nem vagy csak rövid ideig szüntet. Éppen ezért ez sokkal kínzóbb tud lenni, mint a motilitászavar típusú H. Gyakran társul hozzá szagok iránti túlérzékenység és nagyfokú étvágytalanság. Ha ilyenkor a H étkezést követően lép fel, azt akár egyetlen falat étel vagy 1-2 korty ital is kiválthatja. A gyógyszerek jelentős része ezen az úton keresztül vált ki HI/H-t [16].

Bár a központi idegrendszeret érintő primer daganatok, ill. még inkább az áttétek meglehetősen gyakoriak, vesztibuláris típusú, ill. fokozott koponyaűri nyomáshoz társuló HI/H a fentieknél jóval ritkábban fordul elő. A kora reggeli sugárhányás diagnosztikus jelentőségét nem szabad eltúlozni. Egyéb ez irányú anamnesztikus adat – fejfájás, góc-, ill. cerebelláris/vesztibuláris tünetek – híján, pusztán a H hátterében cerebelláris/cerebelláris metasztázis keresése általában nem szükséges.

Fokozott garatingerlékenység az öklendezés, H oka, ha az köhögéshez, köpetürítéshez, nehezebben lenyelhető tabletták bevételéhez társul.

A HI/H MEGELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE HASZNÁLTATÓ GYÓGYSZEREK

Prokinetikumok

A metoklopramid a gyomor és proximális vékonybél paraszimpatikus posztganglionáris idegvégződéseiben acetilkolin-fel szabaduláshoz vezet. Ezt részben az antagonistá dopamin hatásának felfüggesztése, részben az 5-HT₄-receptoron kifejtett enyhe agonista hatása révén éri el. Bár nagyobb dózisban blokkolja a CTZ D₂ és kismértékben az 5-HT₃ receptorait is, az új gyógyszerhatásági ajánlások tiltják nagyobb dózisok és az új gyógyszerhatásági ajánlások alkalmazását [1, 35]. Késleltetett gyomorürülés, részleges bélobstrukció esetén – ha bélgörcsök nincsenek jelen – az első választandó hányáscsillapító (HCS). Centrális antidopaminerg hatása révén extrapiramidális (EP) mozgászavarokat okozhat, Parkinson-kórban ellenjavallt. Vese- és májelégtelenségben óvatosság, dóziscsökkentés szükséges! Dózisa 3×10 mg [35]. Magisztrális kúp készíthető belőle.

A domperidon ritkított adagolással veseelégtelenségben, valamint – mivel nem jut át a vér-agy gáton – Parkinson-kórban is adható. Májelégtelenségben óvatosság szükséges! Dóziszfüggő módon QT-megnyúlást okozhat, alkalmazását emiatt CYP3A4-gátlókkal (pl. proteázgátlók, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, diltiazem), egyéb QT-nyúlást okozó szerekkel tiltják és 1 hétben korlátozzák [35]. Ilyen esetben kardiológussal való konzultáció mérlegelendő.

Neuroleptikumok

Számos antiipszichotikum kis dózisban kiváló HCS. Az egyes szerek antiemetikus és mellékhatásprofiljában jelentős eltérések mutatkoznak.

A haloperidol dominálón centrális D₂-antagonista (enyhe antikolinerg és minimális antihisztamin hatással). A CTZ stimulációja által kiváltott hányások esetén a palliatív gondozásban ez az elsődlegesen választandó HCS [6, 33, 36]. EP mellékhatások előfordulhatnak, különösen fiatalokban vagy nagyon idősekben, ha hosszasan vagy egyéb antidopaminerg szerrel (pl. metoklopramiddal) együtt alkalmazzuk. Antiemetikus dózisban más mellékhatásra nem kell számítani. Veseelégtelenségben biztonsággal adható, májelégtelenségben óvatosság ajánlott. Erős agyszöveti kötődése miatt a napi egyszeri adás legtöbbször elegendő. CYP3A4-induktorok (pl. karbamazepin) metabolizmusát gyorsítják. Dózisa 1,5–4,5 mg p.o., 1–2,5 mg sc., ill. 0,5–1 mg iv. [35, 37]. Kúp készíthető belőle.

A levomepromazin erős α-adrenerg, kolinerg és 5-HT₂-, mérsékelt H₁- és gyenge D₂-3-blokkoló szerként széles spektrumú, off-label HCS-nak számít. Antiemetikus hatása főként az 5-HT₂-receptoron érvényesül. Általában második lépcsős antiemetikumként használjuk, de koponyaűri nyomásfokozódás, fokozott garatingerlékenység által kiváltott vagy tisztázatlan eredetű hányások esetén első választandó szer lehet [38, 39]. Kis betegszámú vizsgálatban hatékonyan találták a KT-hoz társuló késői HI/H kezelésében is [31], de ebben az indikációban az olanzapin erősebb evidenciával bír. Mellékhatásai (aluszékonyság, esetleg zavartság, ortosztázis, szájszárazság, EP zavarok) általában dóziszfüggők, és nagy egyéni variabilitást mutatnak. Benzodiazepinek, barbiturátok szedatív hatását igen felerősítik, egyéb antikolinerg szerekkel való kombinációja vizeletretencióhoz, ill. zavartság kialakulásához vezethet. Antikolinerg sajátja révén nagyobb dózisban a prokinetikumok hatását felfüggesztheti. HCS-ként általában este 1×6 mg-os (igen időseknek 1×2 mg-os) kezdő dózist alkalmazunk, az adag sze. este 1×25 mg-ig titrálható. A kis dózisok alkalmazása történhet magisztrálisan készített csepp vagy kúp formájában. A parenterális/rektális dózis az orálisnak kb. a fele (erős first-pass). Máj- és veseelégtelenségben, súlyos iszkémiás szívbetegségben óvatosság indokolt. Allergiás reakciók előfordulhatnak. A CYP2D6 inhibitora, mely révén a kodein, a tramadol és némileg az oxikodon hatékonyságát csökkenteni képes [35].

Az olanzapin szintén széles receptoraffinitású szer, blokkolja a D₁-4-, az 5-HT_{2,3,6}- a kolinerg, az α-adrenerg és H₁-receptorokat. Hasonlóan off-label, másodvonalbeli HCS. EP rizikója

viszonylag alacsony, hatását – a levomepromazinhoz hasonlóan – dominálón az 5-HT₂-receptoron fejt ki, mellékhatásai is hasonlóak, de némileg enyhébbek. Nincs érdemi hatása a CYP-rendszerre. Az utóbbi években számos tanulmány igazolta hatékonyságát mind az akut, mind a késői CINV megelőzésében, ill. mentő terápiaként kezelésében is (1, 5, 29, 30, 40). Magas emetogenitású KT okozta H-t az NK-1-RA-khoz hasonlóan, míg a HI-t azoknál hatékonyabban csökkentette (28). Additív hatása mind az 5-HT₃-RA+dexametazon, mind az ezekhez adott NK-1-RA hármaskombináció mellett megfigyelhető volt. CINV megelőzése érdekében alkalmazását a KT-t megelőző napon kell elkezdeni és a 4. napig folytatni (5, 10). Májelégtelenségben óvatosság indokolt! CYP1A2-gátlók (ciprofloxacín, verapamil, fluvoxamin) a vérszintjét emelik, induktorok (dohányzás, omeprazol) csökkentik (35). Szedatív mellékhatása miatt – más szerzőkhöz hasonlóan, az ESMO 2016-os ajánlásával szemben – a palliatív ellátás során este 1×5 mg-os (igen időseknek 1×2,5 mg-os) orális kezdő dózist javasolunk (6, 41). Elérhető parenterális készítmény is, az erős first pass kiesése miatt ilyenkor még óvatosabb dozírozás szükséges.

A tietilperazin D1,2,4-antagonista, de 5-HT₂-, α-adrenerg, kolinerg és H1-blokkoló hatással is bír. EP zavarokat viszonylag ritkán okoz. CYP2D6-inhibitor. Angolszász területen nem használják, a palliatív irodalomban alulreprezentált. Dózisa 4×6,5 mg p.o. (35).

A klórpromazin D1-4-, 5-HT₁-2-, α-adrenerg, kolinerg és H1-blokkoló, erősen szedatív, széles spektrumú HCS. Ortosztatikus hipotóniát, EP zavarokat, antikolinerg tüneteket okozhat. CYP2D6-inhibitor. Időskorban, májelégtelenségben óvatosság indokolt. Alkalmazása erősen visszaszorulóban van. Dózisa 4×10–25 mg p.o. (35).

5-HT₃-RA-k

A nevében hordozott receptorok szelektív blokkolói. Az elmúlt 3 évtizedben forradalmasították az akut CINV kezelését. KT és a felhási régiót ért irradiáció esetén alkalmazásuk magas szintű evidenciával bír. Az egyes szerek akut CINV kivédése szempontjából egyenértékűek, késői CINV vonatkozásában a palonoszetron a csoport leghatékonyabb tagja (1, 42). Preventív alkalmazás esetén nincs előnye a parenterális adásnak (43). Megnyújtják a béltranszítidót, dóziszfüggő módon QT-megnyúlást, és egyéb, szerotonerg rendszerre ható szerekkel 5-HT-szindrómát okozhatnak. Számottevően csökkentik a tramadol hatékonyságát. Lényeges CYP-interakcióval nem kell számolni. Májelégtelenségben óvatosság, a palonoszetron kivételével dóziscsökkentés ajánlott (35). A palliatív ellátásban – 3. lépcsős HCS-ként – alkalmazásuk toxikus típusú, valamint bélobstrukcióhoz társuló HI/H esetén jöhet szóba (6, 33). Orális, rektális és parenterális formában is elérhető. A hazai forgalomban lévő készítmények javasolt dózisa: ondanszetron 8 mg vagy 0,15 mg/ttkg iv., 2×8 mg p.o., graniszetron 1 mg vagy 0,01 mg/ttkg iv., 1-2 mg p.o., palonoszetron 0,25 mg iv., 0,5 mg p.o. (1). Az első 24 óra után jelentkező késleltetett

vagy elhúzódó hányás megelőzésére a *per os* ondanszetronkezelést a kemoterápiát követően legfeljebb 5 napig kell folytatni. Az ajánlott *per os* adag naponta 2-szer 8 mg. A dózis emelhető, a maximális napi dózis két részre osztva 32 mg.

NK-1-RA-k

Az orális aprepitant, ennek prodrogja, a parenterálisan adható fosaprepitant, ill. a szintén orális (palonoszetronnal kombinált) netupitant, ill. rolapitant a neurokinin (P-anyag) receptorhoz való kötődését gátolják. Mind akut, mind késői CINV-ben javították a korábbi, 5-HT₃-RA+dexametazon kombinációjú protokollok hatékonyságát (ciszplatinkezelés mellett az akut CINV arányát 4–14%-kal, a későit 8–21%-kal) (44, 45), így a magas és carboplatinalapú mérsékelt emetogenitású KT-k antiemetikus protokolljainak ajánlott tagjaivá váltak. Hatékonyság és toxicitás vonatkozásában nem teszünk különbséget az egyes szerek között. Az aprepitant, fosaprepitant és netupitant CYP3A4-, a rolapitant CYP2D6-gátló, az első csoport mellett emiatt a dexametazon dózisének 60%-os csökkentését ajánlják.

Hazai forgalomban az aprepitant érhető el, magas ára miatt csak a korábbi kezelés során 5-HT₃-RA+dexametazon kezelésre refrakternek mutató, nagy dózisu ciszplatin okozta HI kivédésére rendelhető kiemelt támogatással. Adagolása a KT 1. napján 125 mg, a 2. és 3. napon 80-80 mg. Bár az összefoglaló ajánlásokban külön nevesítve nem jelenik meg, a rendelkezésre álló adatok alapján az olanzapin mind akut, mind késői CINV esetén e csoport reális, költséghatékony alternatívájának tartható (1, 5, 10, 46).

Antihisztaminok

Alkalmazásuk elsősorban vesztibuláris izgalom okozta HI/H esetén indokolt, de szóba jöhetnek köhögés által kiváltott öklendezés, koponyaúri nyomásfokozódás, bélobstrukció eseteiben is. Általában számottevő antikolinerg hatással bírnak, mely mellékhatásaikat, kockázati tényezőiket meghatározza. Csökkenthetik a görcsküszöböt, ortosztatikus hipotóniára hajlamosíthatnak. Hányáscsillapítóként legismertebb a dimenhidrinát (difenhidramin), mely tablettában és kúpban elérhető. Kifejezett szedatív hatású, idős korban fokozott óvatosság ajánlott! CYP2D6-gátló, QT-megnyúlást okozhat. Dózisa 3×50–100 mg (35).

A prometazin erősen szedatív, enyhe antikolinerg és antidopaminerg hatású, ritkán EP zavarokat okozhat. CYP2D6-gátló. Tb. és inj. formájában elérhető, dózisa 3-4×25 mg (35).

A hidroxizin szorongáscsökkentőként közismert, de antihisztaminként jó HCS. 25 mg-os tablettá van forgalomban. Az előzőknél általában kevésbé szedál, de időskorban, ill. opioidokkal együtt adva óvatosság szükséges! QT-megnyúlást okozhat. Max. dózisa 25-25-50 mg (35).

Paraszimpatolitikumok

Önmagában HCS-ként e szereket ritkán indikáljuk, de bélobstrukcióban – kihasználva szekréciónsökkentő és spazmolitikus hatásukat – nélkülözhetetlenek. Erősen gátolják az acetilkolin

4. TÁBLÁZAT. Fontosabb antiemetikumok aktivitása a hányinger-hányás szempontjából lényeges receptorokon (35)

Gyógyszer	D2-RA		H1-RA	M1-RA	5-HT2-RA	5-HT3-RA	5-HT4-RAG	NK-1-RA
	perif.	CTZ						
Metoklopramid	++	++*				+	+	
Domperidon	++							
Haloperidol		+++		+				
Levomepromazin		++	+++	++	+++			
Olanzapin		+	++	+	+++	+		
Dimenhidrinát			++	+				
Prometazin		+	++	+				
Atropin, hioszcin				+++				
5-HT3-RA-K						+++		
NK-1-RA-K								+++
Mirtazapin			++		+++	++		

*Dózisfüggő hatás, a metoklopramid 3×10 mg-ot meghaladó dózisainál. D2: dopamin-2; H1: hisztamin-1; M1: muszkarinerg-1 (acetilkolin); 5-HT2: szerotonin-2; 5-HT3: szerotonin-3; 5-HT4: szerotonin-4; NK-1: neurokinin-1; RA: receptorantagonista; RAG: receptoragonista

hatását a muszkarinreceptorokon, csökkentve a simaizom tónusát. Csökkentik a verejtékezést, a gasztrointesztinális és hörgői szekeciót. Prostatatahíperpláziában vizeletretenciót, szűkzúgú glaukómában rohamot provokálhatnak. Időskorban a kognitív funkció romlását, nyugtalanságot, zavartságot okozhatnak. Gátolják a prokinetikumok perifériás hatását. Egyéb antikolinerg szerek (pl. opioidok, triciklikus antidepresszánsok, neuroleptikumok, antihisztaminok) ilyen jellegű hatása összeadódhat, és különösen idősebb korban fokozott kockázatot jelent.

Az atropinum sulphuricum injekcióban van forgalomban, de könnyen készíthető a hatóanyagból csepp. Kezdő dózisa általában 3×0,33 mg, mely a klinikai hatás függvényében szükség esetén felfelé titrálható. A napi 3 mg-os dózist általában nem kell túllépni.

A hioszcin-butilbromid tablettaként és injekcióban van forgalomban. Központi idegrendszeri mellékhatásai az atropinénál enyhébbek. Kezdő dózisa 3×20 mg, mely napi 120 mg-ig feltitrálható (35).

Egyéb szerek

A dexametazon mind az akut, mind a késői CINV kivédésében mutat hatékonyságot, bár pontos hatásmechanizmusa mind a mai napig nem teljesen tisztázott. Magas emetogenitású KT okozta akut CINV 1. napján 20 mg, késői CINV kivédésére 2×8 mg, mérsékelt emetogenitású KT esetén az 1–3. napon 1×8 mg, alacsony emetogenitás esetén 1×4–8 mg alkalmazása ajánlott. A palliatív ellátásban elsősorban a koponyaűri nyomásfokozódás esetén jelentkező H csökkentésében hatékony, mint oki terápia, de egyéb antiemetikumokra refrakter

toxikus hányások esetén is megpróbálható alkalmazása, 1×8 mg ajánlott dózisban (6). A CYP3A4-en metabolizálódik, aprepitant (vagy egyéb hatékony CYP3A4-gátló) alkalmazása esetén 60%-os dóziscsökkentés alkalmazható (1).

A benzodiazepinek elsősorban a szorongás csökkentése révén, az anticipált HI/H megelőzésben hatékonyak. Leginkább a lorazepam alkalmazása ajánlott, de a csoport más tagjainak (pl. alprazolam) hatékonysága is igazolt.

A mirtazapin szerkezetileg tetraciklikus antidepresszáns, számottevő prokinetikus és 5-HT_{2,3}-blokkoló aktivitással (47). Antiemetikumként általában akkor alkalmazzuk, ha a szerrel más terápiás céljaink (fájdalom-, viszketéscsillapítás, hangulat- és alvásjavítás) is vannak (6). Nincs antidopaminerg mellékhatása, nem okoz ortosztázist, így a palliatív ellátás során kiváló alternatíva, ha az egyéb HCS-k alkalmazása kockázatos. Parkinsonos betegeknek az esetleges MAO-B-gátló szerek alkalmazása interakció szempontjából gondot okozhat (5-HT-szindróma). A CYP3A4-en metabolizálódik, szájon diszpergálódó formában is elérhető. Antiemetikumként off-label, dózisa este 1×15 mg.

Az oktreotid súlyos fokú bélobstrukcióban a bélszekeció csökkentése révén nyújthat segítséget. A rendelkezésre álló adatok alapján a hioszciaminnál hatékonyabb, bár az összehasonlító vizsgálatokban ez utóbbi nem maximális dózisban került alkalmazásra (48). Magas ára miatt a palliatív gondozás során alkalmazása nehézségekbe ütközik.

A piridoxin antiemetikus potenciálja nagyon alacsony, az onkológiai, ill. palliatív ellátásban nincs létjogosultsága.

A kannabinoidok a dopaminantagonistákhoz hasonló hatékonyságúnak bizonyultak a kemoterápia indukálta

HI/H csökkentésében, de az 5-HT3-RA-k hatékonyságát nem érték el. Mellékhatásaik nem elhanyagolhatóak. Bár további kutatások vannak folyamatban, úgy tűnik, hogy alkalmazásuk – a jelenleg rendelkezésre álló HCS-k mellett – nem nyújt érdemi előnyt a HI/H kezelésében.

A gyömbér 2×0,5–1 grammnyi mennyisége akut és késői CINV csökkentésében több klinikai vizsgálatban is hatékonyan mutatkozott [1, 49].

A legfontosabb HCS-k receptorspecificitását a 4. táblázatban foglaltuk össze.

ÖSSZEZGÉS

Míg egy egyszeri, motilitászavar eredetű H – ahol a gyomor kiürülése magát a panaszt is megszünteti – nem feltétlenül igényel tüneti kezelést, tartósan fennmaradó okok esetén, ill. ha a háttérben CTZ-stimuláció talaján kialakuló, toxikus típusú HI/H áll fenn, a HI/H kivédésére, megszüntetésére erőfeszítéseket kell tennünk. Ennek érdekében próbáljuk felderíteni a legvalószínűbb okot, ill. patomechanizmust, és ennek megfelelően válasszunk antiemetikumot! Ha patogenetikai értelemben vett oki kezelésre van lehetőség (pl. hiperkalcémia, hiponatrémia megszüntetése, a koponyaűri nyomás vagy a bélfal feszülésének csökkentése, fertőzések leküzdése, provokáló tényezők kiiktatása stb.), azt ki kell használni. Ha az ok nem leküzdhető, a közreműködő transzmitterek receptorai ellen ható antiemetikum rendszeres adásával kell megpróbálni a tünetet kivédeni, bizonytalan felszívódás kockázata esetén fontolóra véve parenterális vagy rektális adagolás szükségességét. Általánosságban elmondható, hogy a HI/H megelőzése könnyebb, mint a fellépő panasz megszüntetése. Különösen fontos ez a daganatellenes kezelések kiváltotta HI/H vonatkozásában, ahol az első kezelési nap befolyásolja mind a késői, mind az anticipált HI/H előfordulási gyakoriságát, de tudjuk azt is, hogy az antiemetikus terápiának jelentős költségvonzata van. A MASCC/ESMO 2016-os ajánlásának rövid összefoglalását az 5., ill. 6. táblázatban tüntettük fel. Amennyiben az adott protokoll nem védte ki a HI/H-t, az áttöréses HI/H megszüntetése céljából – ill. a soron következő kezelés alkalmával – magasabb emetogenitású KT protokolljának

5. TÁBLÁZAT. Az akut CINV kivédésének javasolt stratégiája a MASCC/ESMO 2016. évi irányelve alapján [1]

KT emetogenitása	Antiemetikus profilaxis
Magas (AC, non-AC), ill. carboplatin	5-HT3-RA+dexa+NK-1-RA*
Mérsékelt	5-HT3-RA+dexa
Alacsony	5-HT3-RA vagy dexa vagy D-RA
Minimális	rutin profilaxis nem szükséges

*Ha NK-1-RA nem elérhető, a javasolt 5-HT-RA a palonosztron.
5-HT3-RA: szerotoninreceptor-antagonista; dexa: dexametazon; D-RA: dopaminreceptor-antagonista; AC: antraciklin+ciklofoszfamid

6. TÁBLÁZAT. A késői CINV kivédésének javasolt stratégiája a MASCC/ESMO 2016. évi irányelve alapján [1]

KT emetogenitása	Antiemetikus profilaxis
Magas non-AC	125 mg aprepitantot tartalmazó akut protokoll esetén a 2-3. napon 80-80 mg aprepitant + a 4. napig 1×8 mg dexa vagy: a 4. napig 2×8 mg dexa+4×20 mg metoklopramid
Magas AC	125 mg aprepitantot tartalmazó akut protokoll esetén a 2-3. napon 80-80 mg aprepitant vagy: 2×4 mg dexa
Carboplatin	125 mg aprepitantot tartalmazó akut protokoll esetén a 2-3. napon 80-80 mg aprepitant
Oxaliplatin, antraciklin, ciklofoszfamid	dexa megfontolandó a 2-3. napon
Mérsékelt, alacsony vagy minimális	rutin profilaxis nem szükséges

alkalmazása, ill. egyéb típusú antiemetikumokkal történő kiegészítés javasolt. Azonos csoporton belül az egyes készítmények cseréje nem célravezető. Ebben a vonatkozásban kiemelkedő szerepe van az olanzapinnak, mely mind az akut, mind a késői CINV kivédésében additív hatást mutatott a protokollban szereplő antiemetikumok mellett. Az anticipált HI/H leghatékonyabb kezelése a megelőzés, azaz már a legelső KT alkalmazása során végzett hatékony prevenció.

A sugárkezelés okozta HI/H kivédésére ajánlott stratégiát a 2. táblázat mutatja. Bár a késői HI/H patomechanizmusa ST esetében is valószínűleg eltér az akutétól, a jelenlegi ajánlásokban ez egyelőre nem tükröződik. A HI/H profilaxis vagy kezelés, ill. ennek időtartama vonatkozásában sincs egyértelmű állásfoglalás. Amennyiben a beteg radio-kemoterápiában részesül, az antiemetikus protokoll a nagyobb emetogenitású kezeléshez kell, hogy igazodjék.

A palliatív ellátásban legfontosabb HI/H típusok jellemzőit és terápiájukat a 7. táblázatban összegeztük. Az opioidok okozta HI/H kivédésére a jelenleg elérhető tanulmányok alapján nem adható egyértelmű ajánlás [1, 36]. Tapasztalati úton a motilitászavar mechanizmusú H-t metoklopramid-dal, a toxikus HI/H-t haloperidollal szoktuk elsősorban megszüntetni.

Bár a HI/H csökkentését legtöbbször gyógyszerekkel végezzük, nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy néha egyszerű beavatkozások (a beteg megnyugtatása, áramló hűvös levegő, mély légvételek, a száj hideg vízzel való kiöblítése, száraz sós keksz rágcslálása, intenzív illatok kerülése) segíthetnek az émelygés mérséklésében [33, 50]. Ilyenkor célszerű kiiktatni a keserű ízű vagy túl nagy tablettákat, sőt ezen indokkal az orális gyógyszerek számát is érdemes csökkenteni. Átmenetileg szükség lehet parenterális

7. TÁBLÁZAT. Gyakoribb hányinger-hányás típusok és kezelésük a palliatív ellátásban

A hányinger-hányás oka	Jellemzője	Terápiája (orális kezdő dózis)
Gyomorürülési zavar (legtöbbször funkcionális, antikolinerg hatás)	korai teltségérzet, étkezést követő HI/H, H-t követő könnyebbség	metoklopramid 3×10 mg vagy domperidon 3×10 mg vagy mirtazapin 1×15 mg
Toxikus típusú HI/H (gyógyszerek, azotémia, hiperkalcémia, infekciók)	perzisztáló HI, „a víz is kijön”, H-t követően csak min. könnyebbség	haloperidol 1–2×1,5 mg vagy levomepromazin 1×6 mg vagy olanzapin 1×5 mg
Bélobstrukció	az obstrukció helyétől függ, ált. toxikus típusú	kólika híján metoklopramid, kólika esetén atropin/hioszcin+haloperidol/levomepromazin
Agyi térszűkítés	néha sugárhányás, néha pozíciófüggő H, ált. neurológiai tünetek	dexametazon 1×8 mg levomepromazin 1×6 mg vagy dimenhidrinát 3×50 mg
Fokozott garatingerlékenység	köhögés által provokált H	levomepromazin 1×6 mg

HI: hányinger; H: hányás

folyadékpótlásra, bár antiemetikus védelemben a legtöbb beteg apró kortyokban a hideg vizet el tudja fogyasztani. Bizonyos alternatív, ill. pszichoterápiás módszerek (relaxáció, hipnózis, akupunktúra, akupresszúra, talpmasszázs) is használhatók a HI/H enyhítésére, különösen anticipált

esetekben, de ezeknél a gyógyszeres beavatkozás a mindennapi klinikumban könnyebben elérhető és általában hatékonyabb [33, 51].

A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

IRODALOM

- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 27(Suppl 5):v119–v133, 2016
- Pikó B. A daganatkezeléssel kapcsolatos hányinger és hányás csillapítása. *Magy Onkol* 53:39–45, 2009
- Flank J, Robinson PD, Holdsworth M, et al. Guideline for the treatment of breakthrough and the prevention of refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 63:1144–1151, 2016
- Rowbottom L, McDonald R, Turner A, et al. An overview of radiation-induced nausea and vomiting. *J Med Imaging Radiat Sci* 47:S29–S38, 2016
- Navari RM. Treatment of breakthrough and refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Biomed Res Int* 2015:595894, 2015
- Glare P, Miller J, Nikolova T, et al. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging* 6:243–259, 2011
- Haiderali A, Menditto L, Good M, et al. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a US population. *Support Care Cancer* 19:843–851, 2011
- Molassiotis A, Aapro M, Dicano M, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 47:839–848, 2014
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 15:103–109, 1997
- National Comprehensive Cancer Network NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 2.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 100:2261–2268, 2004
- Kottschade L, Novotny P, Lyss A, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and characteristics of persistent symptoms and future directions NCCTG N08C3 (Alliance). *Support Care Cancer* 24:2661–2667, 2016
- Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol* 722:197–202, 2014
- Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 33:910–915, 2015
- Dennis K, Poon M, Chow E. Nausea and vomiting induced by gastrointestinal radiation therapy: current status and future directions. *Curr Opin Support Palliat Care* 9:182–188, 2015
- Maceira E, Lesar TS, Smith H. Medication related nausea and vomiting in palliative medicine. *Ann Palliat Med* 1:161–176, 2012
- Ventafridda V, De Conno F, Ripamonti C, et al. Quality-of-life assessment during a palliative care programme. *Ann Oncol* 1:415–420, 1990
- Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 5:83–93, 1990
- Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 29:1151–1158, 2011
- Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care population. *J Pain Symptom Manage* 43:993–1000, 2012
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 24:4472–4478, 2006
- Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, et al. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res* 1:331–340, 1992
- Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 7:6–9, 1991
- Collins ES, Witt J, Bausewein C, et al. A systematic review of the use of the Palliative Care Outcome Scale and the Support Team Assessment Schedule in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 50:842–853, 2015
- Babic T, Browning KN. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 722:38–47, 2014
- Rapoport BL. Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, incidence, and current management. *Front Pharmacol* 8:19, 2017
- Bošnjak SM, Gralla RJ, Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 25:1661–1671, 2017

28. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 9:188–195, 2011
29. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thailand* 97:349–355, 2014
30. Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 95:214–221, 2015
31. McCabe HL, Maraveyas A. Subcutaneous levomepromazine rescue (SLR) for high grade delayed chemotherapy-induced emesis (DCIE). *Anticancer Res* 23:5209–5212, 2003
32. Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 23:229–235, 2006
33. Wood GJ, Shega JW, Lynch B, Von Roenn JH. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life. *JAMA* 298:1196–1207, 2007
34. Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 14:348–353, 2006
35. Twycross R, Wilcock A, Howard P (eds). *Palliative Care Formulary (PCF5)*. 5th ed. Palliativedrugs.com Ltd, Nottingham 2014
36. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 25:442–453, 2011
37. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. *Am J Hosp Palliat Care* 29:295–301, 2012
38. Dietz I, Schmitz A, Lampey I, Schulz C. Evidence for the use of levomepromazine for symptom control in the palliative care setting: a systematic review. *BMC Palliative Care* 12:2, 2013
39. Simkó Cs. Terminális állapotú rákbetegek hányingerének és hányásának csillapítása. *LAM* 13:379–385, 2003
40. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 21:1655–1663, 2013
41. Bradford MV, Glode A. Olanzapine: an antiemetic option for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Adv Pract Oncol* 5:24–29, 2014
42. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 15:1023–1033, 2007
43. Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 23:2917–2923, 2015
44. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 16:1079–1089, 2015
45. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized doseranging pivotal study. *Ann Oncol* 25:1340–1346, 2014
46. Wang XF, Feng Y, Chen Y, et al. A metaanalysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Sci Rep* 4:4813, 2014
47. Yin J, Song J, Lei Y, et al. Prokinetic effects of mirtazapine on gastrointestinal transit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 306: G796–G801, 2014
48. Mercadante S, Porzio G. Octreotide for malignant bowel obstruction: twenty years after. *Crit Rev Oncol Hematol* 83:388–392, 2012
49. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Ryan JL. A Phase II/III randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of ginger (*Zingiber officinale*) for nausea caused by chemotherapy for cancer: a currently accruing URCC CCOP Cancer Control Study. *Support Cancer Ther* 4:247–250, 2007
50. Apriyani H. The influence of deep breathing relaxation technique on nausea scale in gastrointestinal disorders patients. <http://ejurnal.poltekkesjakarta3.ac.id/index.php/PROCEEDING/article/view/137/125>
51. Jakubovits E. A hipnózis és a hipnoszugesztív módszerek lehetőségei az onkológiában. *Magy Onkol* 55:22–31, 2011