

預防與治療化療引起之噁心與嘔吐

文/ 黃美智 藥師
柯榮川組長審閱

一 前言

在所有接受過化學治療的病人當中，大約有 70%到 80%的病人曾經歷過化療引起的噁心嘔吐 (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting ; CINV)，也有 10%到 44%的病人因為預期心理影響而導致噁心嘔吐的情形；一般而言，噁心的發生率會高於嘔吐。當病患出現 CINV 時，進一步可能會造成脫水、電解質不平衡以及營養失調的情形，甚至使病人的生活品質下降，影響病患接受下一個療程的意願，導致病患的癌症治療效果打折扣，所以在 CINV 的處理上，預防勝於治療。

二 CINV 之作用機轉

化學治療引起噁心嘔吐之作用途徑可從三方面來進行：化學治療藥劑直接刺激 chemoreceptor trigger zone (CTZ)，釋放出 serotonin type 3 (5-HT₃)、Dopamine type 2 (D₂)、neurokinin type 1 (NK₁) 及 muscarine (M) 傳遞到 vomiting center 後，引起噁心與嘔吐的反應；或是化療藥物刺激 enterochromaffin cells 釋出 serotonin，再分別刺激 CTZ、Nucleus Tractus Solitarius (NTS) 及腸胃道釋放更多的神經傳導物質 (5-HT₃、D₂、NK₁、M、histamine) 到 vomiting center 引發嘔吐；另外病患會因為主觀的印象或是過去曾有 CINV 的經驗，導致在接受化學治療的過程中，大腦皮質會將這樣的印象與經驗傳輸到 vomiting center，而使病患因預期心理產生噁心感甚至嘔吐。所以根據 CINV 之作用途徑所使用的止吐劑，都是以阻斷這些神經傳導物質為主。

三 CINV 之分類

CINV 的型態大致可分成五類：①急性嘔吐 (acute emesis)：通常發生在給藥後數分鐘到數小時之內，特別是在給藥後五到六小時最容易出現，大部分在二十四小時內就會緩解；②延遲性嘔吐 (delayed emesis)：一般在給藥後二十四小時才會出現，但有時候會和急性嘔吐期重疊而難以區分，在給藥後四十八到七十二小時之間最嚴重，而且有時還會持續六到七天；③預期性嘔吐 (anticipatory emesis)：會出現這類型嘔吐的病人大都是因為之前接受化療時就有發生過 CINV，所以在接受下一療程時可能也會發生，甚至出現在給藥前，發生率約 18%—57%，大部分病患會比較常有噁心感，不一定會有嘔吐；④突發性嘔吐 (breakthrough emesis)：有時候即使給予適當的止

吐劑來預防 CINV，還是無法百分之百阻止 CINV 的發生，所以當病人還是有嘔吐的情形發生時，就需要視病患狀況給予所謂的「拯救劑量」(rescue dose) 來緩解病患噁心嘔吐的狀況；⑤頑固型嘔吐 (refractory emesis)：這類病人通常對於止吐藥的反應並不好，即使給予完備的預防及治療還是無法有效控制 CINV，所以若情況容許，或許可以選擇致吐性較低的化療藥物來替代治療，否則病患的生活品質會降低，甚至影響癌症治療結果。

四 CINV 之好發因素

CINV 的好發因素可從藥物與病人因素兩方面來說明 (表一)，首先，就藥物方面來說，各個化療藥物之間原本就有致吐性的差異，若病患的療程是選用致吐性較高的藥物，自然造成噁心嘔吐的機會也較高；而相同的藥物在高劑量下致吐性也會比較高；施打時若輸注速率過快也比較容易發生 CINV。另外，就病人方面的因素而言，年輕的病人發生 CINV 的機率比老年人高，這可能是因為年輕人在癌症治療上會比較積極，化療藥物的劑量相對比較高；女性發生 CINV 的機率大於男性，特別是有過孕吐經驗的婦女；容易暈車的病患在接受化療時也比較容易出現 CINV；比較有趣的是，有喝酒習慣的人，反而比較不會出現 CINV。

五 化療藥物之致吐分級與發生機率

在 ASHP therapeutic guideline 中列出常用化療藥物的致吐分級以及在沒有給予止吐藥的情況下發生 CINV 之機率 (表二、表三)。但在臨床上，病患有時會同時合併好幾種化療藥物施打，要如何評估整個療程的致吐性其實並沒有定論，一般來說，合併施打絕對比單獨施打的致吐性高。

另外，Paul J Hesketh 也提供了一個簡單計算方式來做評估：當病人同時使用多種化療藥物時，首先，找出致吐性最高的藥物，然後評估剩下的化療藥物之致吐性，如果是 level 1 的藥物，則不會增加這個療程的致吐性；只要有一個以上的 level 2 藥物，不論有幾個一律加 1；若有 level 3 或 level 4 的藥物，有一個就加 1，有兩個就加 2...，以此類推。舉例來說，假設病人施打 paclitaxel 175 mg/m²/day×1 天 (level 2) + cisplatin 20 mg/m²/day×5 天 (level 4) + 5-FU 750 mg/m²/day×5 天 (level 2)，則在施打的過程中，這個療程的致吐性對病患而言應該是 4+1=5，所以要當作是使用致吐性 level 5 的化療藥來給予適合的止吐劑。要特別提醒的是，如果計算出來的致吐性是大於 5 的則一律當作 level 5，因為在致吐性的分級中最高也只有到 level 5 而已。

六 止吐藥物之分類與介紹

以下將止吐藥物分成三大類來作介紹：serotonin (5-HT₃) receptor antagonists、other non-5-HT₃ receptor antagonist antiemetics、NK-1-receptor antagonist。

1. Serotonin (5-HT₃) receptor antagonists

這類藥品包括 Ondansetron (Zofran[®])、Granisetron (kytril[®])、Dolasetron (Anzemet[®])、Tropisetron (Navoban[®])、Palonosetron (Aloxi[®])，其中 Dolasetron 及 Palonosetron 在台灣均未上市。5-HT₃ 接受器在 NTS、CTZ、腸道內的 enterochromaffin cell 都有分布，所以理論上這類藥物由口服方式投與可能較為適當。另外，此類藥物的效用與劑量呈線性關係，劑量愈高，效果愈好，但是並不能無限制增加，當藥物劑量達到某一程度的時候，即使劑量再增加並無法增加相等的治療效果，所以臨床上儘量在建議劑量範圍內使用（表四）。

5-HT₃ receptor antagonists 在使用上有幾個基本原則：①所有的 5-HT₃ antagonists 注射劑型在預防 CINV 的效果上是相等的；②這類製劑大部分使用在接受致吐性較高 (highly to moderately) 之化療療程的病患；③使用的劑量若超過 usual dosage 並不能增加止吐的效果；④加上 dexamethasone 合併使用可以加強止吐效果；⑤儘量以最低有效之單一劑量給予較符合經濟效益；⑥口服給予和靜脈注射給予的效力是相當的。

現有的 5-HT₃ receptor antagonists 中，Palonosetron 是目前最新的藥物，(2003 年 11 月通過 FDA 核准)，與傳統 5-HT₃ receptor antagonists 比較起來具有較長的半衰期(40 小時)；傳統的 5-HT₃ receptor antagonists 對 acute emesis 有很好的預防效果，但無法有效預防 delayed emesis，以 Palonosetron 0.25 mg 與 Ondansetron 32 mg 及 Dolasetron 100 mg 比較，在 acute emesis 的預防效果上並無差異性，然而在 delayed emesis 的預防上 Palonosetron 明顯優於 Ondansetron (74.1% v.s. 55.1%，p<0.001) 與 Dolasetron (54% v.s. 38.7%，p=0.004)。所以對於接受高致吐性化療之病患而言，可以選擇 Palonosetron 來預防延遲性嘔吐，只是目前此藥在台灣仍未上市，現今可以選用的 5-HT₃ receptor antagonists 只有 Ondansetron (Zofran[®])、Granisetron (kytril[®]) 和 Tropisetron (Navoban[®])。

5-HT₃ receptor antagonists 可能會發生的副作用包括：頭痛（最常見）、便秘、腹部絞痛、疲憊感、頭暈、肝功能指數上升，另外也可能造成病患心電圖異常或血壓上升，但很少見。

2. Other non-5-HT₃ receptor antagonist antiemetics

這類藥品包括：phenothiazines (prochlorperazine、promethazine、triethyperazine)、butyrophenones (droperidol、haloperidol)、corticosteroids (dexamethasone、methylprednisolone)、benzodiazepines (lorazepam、

diazepam、alprazolam) 以及 benzamides (metoclopramide)。

Phenothiazines、butyrophenones 及 benzamides 是藉由 dopamine 拮抗作用達到止吐的效果，可以有效預防因接受致吐性較低之化療藥物產生的噁心嘔吐。一般來說，劑量愈大止吐效果愈好，特別是高劑量的 metoclopramide 同時具有 dopamine 及 serotonin 的拮抗作用，所以甚至對 cisplatin 產生的噁心嘔吐也有 30%到 40%的預防效果；但也因為 dopamine 拮抗作用，在高劑量使用之下可能會發生錐體外症候群 (extrapyramidal syndrome; EPS)，另外也可能會出現鎮靜、低血壓、焦躁不安等副作用，所以在臨床上高劑量使用時需特別注意避免副作用的發生。

Corticosteroids 的止吐機轉目前尚不明確，推測可能是因為阻斷 prostaglandin 合成以及改變細胞通透性所致。這類藥物與 5-HT₃ receptor antagonists 併用可以加強止吐作用，但是糖尿病患及有精神疾病病史之病人在使用時要特別注意，因為 corticosteroids 會使病人的血糖升高以及誘導精神疾病發生。

Benzodiazepines 類藥物的止吐效果很低，但是因為它具有抗憂鬱、鎮靜等作用，所以對於預期性嘔吐及因為接受化學治療導致憂慮不安的病患而言有很大的幫助。

3. NK-1-receptor antagonist

Aprepitant 在 2003 年 3 月通過 FDA 核准，它能選擇性的阻斷 substance P 與 CNS 上的 NK₁ receptor 結合而達到止吐的效果。Aprepitant 在現有的止吐劑中提供了另一個補充的作用機轉來加強止吐作用，與 5-HT₃ receptor antagonists 及 dexamethasone 併用可以有效預防 cisplatin 引起的急性嘔吐及延遲性嘔吐 (表五)。根據臨床試驗結果及仿單建議最多使用 3 天 (表六)。

Aprepitant 本身同時為 cytochrome P450 enzyme 3A4 (CYP3A4) 中度的 inducer 及 inhibitor，所以部分經由 CYP3A4 代謝的化療藥物 (如：docetaxel、paclitaxel、etoposide、irinotecan、ifosfamide、imatinib、vinorelbine、vinblastine 及 vincristine) 可能會受到 aprepitant 所影響。另外，aprepitant 也可能會與其他藥物產生交互作用：aprepitant 會誘導 warfarin 代謝而降低 INR 值，故併用時需增加監測頻率；另外 aprepitant 會增加 dexamethasone 的 AUC 值，所以兩者併用時需降低 dexamethasone 的劑量，而目前所建議的用法已經是在考量過藥物交互作用下制定出的建議劑量了；aprepitant 也會降低口服避孕藥的避孕效果，所以可能要考慮改用其他的避孕方式。如果併用 CYP3A4 inhibitors (ketoconazole、itraconazole、erythromycin) 會增加 aprepitant 的 AUC 值；相反的，若是併用 CYP3A4 inducers (carbamazepine、rifampin、phenytoin) 則會降低

aprepitant 的效力。所以臨床上使用 aprepitant 要特別注意藥物交互作用所帶來的影響。

七 止吐之治療原則

預防 CINV 的發生為首要目標。當病人接受的是高致吐性化療藥物時，在化療後至少 4 天都有很高的機率會發生 CINV，所以在預防措施上至少要涵蓋整個可能出現 CINV 的時期；理論上，口服或靜脈注射給予藥物所達到的效果是相當的，但是當病人因噁心嘔吐無法吞服藥物或是發生突發性嘔吐時，靜脈注射給藥是較好的選擇。儘量在接受化療前就給予最低有效劑量的止吐劑以達到預防效果，在止吐劑的選擇上要根據病人本身是否為 CINV 的好發族群、化療藥物的致吐性，並要注意止吐劑的相關副作用。當病人發生噁心嘔吐時，除了化療藥物因素之外，還必須評估是否可能由其他原因所引起（表七），才不會一昧的使用止吐劑卻無法達到良好的控制效果。

原則上，只有在接受中致吐性及高致吐性化療藥時才需要使用到 5-HT₃ receptor antagonists 及 aprepitant；當病人還是發生了 CINV 時，除了止吐劑的加強外，仍需注意電解質的平衡以及水分的補充，在病人接受下一次的化療之前，則要考慮使用更強的止吐劑或併用其他藥物來避免 CINV 的發生。

八 結論

5-HT₃ receptor antagonists 及 aprepitant 在價格上相對較貴，所以在臨床的使用上大部分會受健保給付規定所規範，只有當病患接受骨髓移植、中至高致吐性化療藥品時才能依規定預防性使用；若是發生延遲性嘔吐或是接受腹部放射線治療的病患，還必須有使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之紀錄後才可使用。噁心嘔吐雖然不是致命的副作用，卻會影響病患的生活品質及心理傷害，所以在照護接受化療病患的過程中，必須盡力避免 CINV 的發生，讓病患能有良好的醫療品質，不再對化療心生恐懼。

九 參考資料

1. National comprehensive cancer network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology-v.1 2007.
2. American society of health-system pharmacists, Inc. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. Vol. 56 (8), 15 April 1999, pp 729 – 64.
3. Robert Bradbury. Optimal antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting. American Council on Pharmaceutical Education.
4. Grunberg, Steven M.; Hesketh, Paul j.. Drug therapy : control of chemotherapy-induced emesis. NEJM Vol. 329(24), 9 Dec 1993, pp 1790-6.

5. Cancer Care Nova Scotia. Guidelines for the management of nausea and vomiting in cancer patients.
6. Anthony L. Kovac. Benefits and risks of newer treatments for chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drug Safety* 2003; 26 (4) : 227-59.
7. Richard J. Gralla etc. recommendations for the use of antiemetics : evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal of clinical oncology*, Vol. 17, No 9 (September) , 1999 : pp 2971-94.
8. Frederick M. Schenell. Chemotherapy-induced nausea and vomiting : the importance of acute antiemetic control. *The Oncologist* 2003; 8: 187-98.
9. Thein H; Paul J Hesketh. Drug insight : new anti-emetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2 (4) : 196-201.
10. Paul J Hesketh. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. <http://www.uptodate.com>.
11. Aprepitant 藥品仿單.

表一、CINV 之好發因素^[2]

Treatment-Specific Factors
Drug
Dose (<i>high > low</i>)
Infusion rate (<i>rapid > slow</i>)
Patient-Specific Factors
Age (<i>younger > elder</i>)
Sex (<i>female > male</i>)
Alcohol use (\downarrow <i>the incidence of emesis</i>)
History of motion sickness or nausea during pregnancy
Prior exposure to chemotherapeutic agents

表二、Emetogenicity of chemotherapeutic agents^{[2][6]}

Emetic risk	Level	Occurrence of acute emesis
High	5	> 90%
Moderate	3, 4	30% to 90%
Low	2	10% to 30%

Minimal	1	< 10%
---------	---	-------

表三、Emetogenicity of specific drugs^{[1][2][6][10]}

Level	Frequency of emeses	Chemotherapeutic drug and dose	
5	> 90%	Altretamine Cyclophosphamide > 1,500 mg/m ² Carmustine > 250 mg/m ² Cisplatin ≥ 50 mg/m ² Dacarbazine Mechlorethamine Procarbazine (oral) Streptozocin	
4	60 – 90%	Carboplatin Carmustine ≤ 250 mg/m ² Cisplatin < 50 mg/m ² Cyclophosphamide 750 – 1500 mg/m ² Cytarabine > 1 g/m ² Doxorubicin > 60 mg/m ² Methotrexate > 1,000 mg/m ² Oxaliplatin Procarbazine (oral)	
3	30 – 60%	Cyclophosphamide ≤ 750 mg/m ² Cyclophosphamide (oral) Doxorubicin (20 – 60 mg/m ²) Epirubicin ≤ 90 mg/m ² Hexamethylmelamine (oral) Idarubicin Ifosfamide Irinotecan Methotrexate 250 – 1,000 mg/m ² Mitoxantrone < 15 mg/m ² Temozolomide (oral)	
2	10 – 30%	Capecitabine Cetuximab Cytarabine ≤ 100-200 mg/m ² Docetaxel Doxorubicin (liposomal) Etoposide 5-Fluorouracil	Fludarabine (oral) Gemcitabine MTX 50 mg – 250 mg/m ² Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Trastuzumab Topotecan

1	< 10%	Alemtuzumab Alpha Interferon Asparaginase Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cladribine Erlotinib Fludarabine	Gefitinib Hydroxyurea (oral) Melphalan (oral low-dose) Methotrexate < 50 mg/m ² Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine
---	-------	---	---

表四、Usual dosage of 5-HT₃ receptor antagonists^{[2][10]}

5-HT ₃ receptor antagonists	Usual dosage
Ondansetron	8 – 32 mg/day
Granisetron	1 – 3 mg/day
Tropisetron	5 mg/day

表五、Results from two randomized trials of aprepitant added to standard antiemetic treatment^[9]

Trial 054	Day 1 Pre-Chemo	Day 2 & 3	Day 4	CR Emesis Days 1 – 5	CR Acute Emesis (Day 1)	CR Delayed Emesis (Day 2 – 5)
Control Arm N=261	Ond 32 mg IV Dex 20 mg IV Placebo PO	Dex 8 mg PO BID Placebo PO	Dex 8mg PO BID	52.3%	78.1%	55.8%
Experimental Arm N=260	Ond 32 mg IV Dex 12 mg IV Aprep 125 PO	Dex 8 mg PO QD Aprep 80 mg PO	Dex 8mg PO QD	72.7%	89.2%	75.4%
All patients received chemotherapy with ≥ 70 mg/m ² cisplatin				p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Trial 056	Day 1 Pre-Chemo	Day 2 & 3	Day 4	CR Emesis Days 1 – 5	CR Acute Emesis (Day 1)	CR Delayed Emesis (Day 2 – 5)
Control Arm N=263	Ond 32 mg IV Dex 20 mg IV Placebo PO	Dex 8 mg PO BID Placebo PO	Dex 8mg PO BID	43.3%	68.4%	46.8%
Experimental Arm N=261	Ond 32 mg IV Dex 12 mg IV Aprep 125 PO	Dex 8 mg PO QD Aprep 80 mg PO	Dex 8mg PO QD	62.7%	82.8%	67.7%
All patients received chemotherapy with ≥ 70 mg/m ² cisplatin				p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

Dexamethasone reduced to 12 mg pre-chemo and 8 mg daily post-chemo in experimental arms, to adjust for cytochrome P450 induction by Aprepitant (lower Dexamethasone dose required for equivalent effect)

※ CR : complete response

表六、Aprepitant 建議使用劑量^[11]

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Aprepitant	125 mg PO	80 mg PO	80 mg PO	
Dexamethasone	12 mg PO or IV	8 mg PO or IV	8 mg PO or IV	8 mg PO or IV
Ondansetron	32 mg IV			

表七、Other potential causes of emesis^{[1][5]}

1. Partial or complete bowel obstruction
2. Vestibular dysfunction
3. Brain metastases
4. Electrolyte imbalance : hypercalcemia, hyponatremia, hyperglycemia
5. Uremia
6. Concomitant drug treatments including opiates
7. Gastroparesis, tumor or chemotherapy (vincristine etc) induced
8. Psychophysiological : Anxiety; anticipatory nausea and vomiting