

# 化學治療止吐藥之新進展

邱威鑫 張光裕 陳雅萍 林鵬展  
蘇文彬 顏家瑞 陳彩雲 蘇五洲

國立成功大學醫學院暨附設醫院 內科部血液腫瘤科  
國立成功大學醫學院

## 摘要

過去二十年來由於許多基礎與臨床的研究，已經使得化學治療病人的噁心和嘔吐獲得成功的控制，而新止吐藥的治療目標就是希望能完全預防化學治療產生的噁心和嘔吐。2003年3月美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration(FDA))核准新的止吐藥 aprepitant (一種 neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists) 作為預防化學治療產生的急性及延遲性嘔吐。因此，在最近美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology (ASCO))和跨國癌症支持性照護協會(Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC))也更新了對於化學治療止吐藥的準則，建議aprepitant 合併5-Hydroxytryptamine3 (5-HT3) serotonin receptor antagonist 和類固醇(dexamethasone)三種藥物一起使用來預防急性嘔吐的發生，合併使用aprepitant 比傳統的兩者合併效果更好。此外，在預防化學治療後的延遲性嘔吐時，合併aprepitant 與dexamethasone 的效果也比使用傳統的5-HT3 receptor serotonin antagonist 來的好。儘管如此，直至目前為止，並非所有癌症化學治療所引發的嘔吐都能夠被預防和治療，我們還是需要更多的研究，來預防嘔吐的發生。並且期待能發展出更好的止吐療效的藥物。

關鍵詞：噁心 ( Nausea )  
嘔吐 ( Vomiting )  
止吐藥 ( Anti-emetic agents )  
5-Hydroxytryptamine3 ( 5-HT3 ) receptor serotonin antagonist  
Neurokinin-1 ( NK-1 ) receptor antagonists

## 引言

噁心、嘔吐一直是化學治療病人最害怕的副作用之一，約有70-80%的化學治療病人曾發生

噁心嘔吐的情況<sup>1</sup>，因為噁心和嘔吐會嚴重影響病人的生活品質，降低病人接受進一步治療的意願，所以臨床上一一直在密切觀察各種化學治療藥物導致嘔吐的情形，致力於新的止吐藥物之開

發，在這方面的研究可以說是日新月異。

目前認為，化學治療所引發的嘔吐是多種機轉合併發生的反應，其中包括來自胃腸道及中樞神經系統的訊息傳入，所以僅僅使用單一藥物無法有效地加以控制，必須合併多種機轉的止吐藥。我們希望能將這些止吐藥的進展，隨時更新並介紹給所有在臨床工作的醫護人員，以提供更好的照顧品質。

## 嘔吐的病態生理機制

噁心是由於化學接受器誘發區 (chemoreceptor trigger zone) 或嘔吐中樞受到刺激，經由神經的傳導引起想要嘔吐的感覺；而嘔吐是指將胃或小腸內的物質，逆行經由口腔反射性排出的動作。化學治療所引發的嘔吐可以依發生的時間區分為急性嘔吐 (acute emesis)、延遲性嘔吐 (delayed emesis) 及預期性嘔吐 (anticipatory emesis)。於化學治療 24 小時內發生者稱為急性嘔吐，而化療 24 小時以後才發生的稱為延遲性嘔吐；另外還有預期性嘔吐 (anticipatory emesis) 是在開始化療前 24 小時發生，其盛行率約 14-63%<sup>1</sup>。噁心嘔吐目前推測的可能機制和下列五個區域機轉有關<sup>2</sup>：

一、化學接受器誘發區 (chemoreceptor trigger zone)：

這是化學治療後引發嘔吐最常見的機轉，當所含致吐性成分刺激化學接受器誘發區，釋放出神經傳導物質作用於嘔吐中樞，使病人發生嘔吐的動作。在急性嘔吐時，和神經傳導物質 dopamine、substance P 與 serotonin 等極為相關；而延遲性嘔吐時，substance P 則扮演較為重要的角色<sup>3,4,5</sup>。

二、內臟傳入訊息 (visceral afferents)：

一般認為當化學治療時，胃腸道的黏膜受到損傷，會釋放神經傳導物質如 substance P 及 serotonin 刺激化學接受器誘發區或嘔吐中樞發生嘔吐反應<sup>6</sup>。這是第二個最常見引起嘔吐的機轉。

三、大腦皮質傳入訊息 (cerebral cortex afferents)：

和之前化學治療的經驗，綜合許多感官情緒的反應有關，大腦皮質會將這些訊息傳遞到嘔吐中樞，再經由嘔吐中樞下達反應，如預期性嘔吐

(anticipatory emesis) 就是這一類的例子，病人在看到、想到或聽到要接受化學治療，就引發噁心嘔吐的反應。

四、前庭傳入訊息 (vestibular afferents)：

因為前庭主管平衡的感覺，當病人的疾病影響到前庭的功能時，該訊息傳達到嘔吐中樞之後，也會發生暈眩及噁心嘔吐的症狀，如暈車或暈船。

五、嘔吐中樞 (vomiting center)：

以上四個區域的傳入訊息，都會傳送到嘔吐中樞做處理，再由嘔吐中樞下傳到腸胃道，引發肌肉的收縮動作而產生嘔吐的動作。

當然，除了這五種已知的主要區域之外，可能還有其他區域影響的層面，需要我們努力去發掘。除此之外，許多神經傳導物質如 substance P、serotonin、dopamine 和 histamine 彼此的交互作用也牽涉於其中，中間複雜的機制可能須要更進一步的研究，才能解開其中的奧秘。

## 止吐藥物作用的機轉

我們根據化學治療產生嘔吐的可能機轉合併使用止吐藥，藥物作用的機轉大概可以分成五類：

一、作用在化學接受器誘發區所引發的嘔吐：

藥物有 5-Hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) serotonin antagonists、neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists 和 antagonists of dopamine type 2 receptors，分別作用在這三種不同受器上，可以產生不同程度的止吐效果。

二、作用在周邊內臟受器所引發的嘔吐：

藥物有 5-Hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) serotonin antagonists、neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists 和 antagonists of dopamine type 2 receptors，都有良好的止吐功效。

三、作用在大腦皮質所引發的嘔吐：

藥物有 cannabinoids 和 benzodiazepines 類，可以用來防止預期性嘔吐，由於這兩種藥物的止吐效果並不是很理想，主要扮演著輔助性的角色。

四、作用在前庭系統失調所引發的嘔吐：

藥物作用在 histamine H<sub>1</sub> receptor 和 cholinergic

receptor 上，如一般我們常用的暈車藥 cyclizine (bonamine)。

五、作用在嘔吐中樞所引發的嘔吐：

包括作用在嘔吐中樞 dopamine type 2 receptors、histamine H1 receptor 和 cholinergic receptor 的藥物。

## 止吐藥物的治療指數

止吐藥物可依其止吐效果分為高治療指數 (highest therapeutic index)、低治療指數 (lower therapeutic index) 和輔助性止吐劑 (adjunctive drugs)<sup>7</sup> 以下分別介紹：

一、高治療指數 (highest therapeutic index) 的止吐劑：

根據不同的作用機轉可以分為三類：

1. 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists：可同時阻斷在化學接受器誘發區和胃腸道的 serotonin 傳入訊息<sup>6,8</sup>，世界上共有五種藥物可供使用：granisetron (商品名 kytril)、tropisetron (商品名 navoban)、ondansetron (商品名 zofran)、dolasetron (商品名 anzemet)、palonosetron (商品名 aloxi)，目前台灣只有前三種藥物。

前面四種 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists 如 granisetron、tropisetron、ondansetron、dolasetron 是第一代的止吐藥物，對於化學治療引發的急性嘔吐有良好的止吐效果，但在 24 小時後的延遲性嘔吐效果不佳。2003 年才有新一代針劑劑型之 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists palonosetron，優點是半衰期長達 40 個小時，對 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor 受器的親和力更大於第一代藥物 30 倍以上<sup>9</sup>，關於 palonosetron 止吐效果的臨床試驗隨之展開。

在北美 Eisenberg 研究團隊所做的雙盲、隨機分配的第三期臨床試驗中，所有病人接受中等致吐性的化學治療，分為三組給予針劑 palonosetron (0.25 mg)、palonosetron (0.75 mg)、dolasetron (100 mg)，結果顯示兩種不同劑量的 palonosetron，在延遲性嘔吐的改善狀況優於 dolasetron<sup>10</sup>。在歐洲 Gralla 研究團隊所做的雙盲、隨機分配的第三期臨床試驗中，所有病人接受中等致吐性的化學治療，分為三組給予針劑

palonosetron (0.25 mg)、palonosetron (0.75 mg)、ondansetron (32 mg)，結果顯示 palonosetron (0.25 mg) 不管在急性或延遲性嘔吐的控制效果均優於 ondansetron，奠定以 0.25 mg 作為治療劑量的依據<sup>11</sup>；然而並非所有研究結果皆相同。

第三個由 Aapro 研究團隊所做的雙盲、隨機分配的第三期臨床試驗中，所有病人接受高致吐性的化學治療，分為三組給予針劑 palonosetron (0.25 mg)、palonosetron (0.75 mg)、ondansetron (32 mg)，結果在急性及延遲性嘔吐的控制上，未能顯示何者較為優越<sup>12</sup>。因此雖然 palonosetron 的親和力大、半衰期長，尚無充分證據顯示其效果比第一代藥物好。

在 2006 年美國臨床腫瘤學會 (ASCO) 的指導方針中明確表示<sup>7</sup>，所有 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists 有相同的安全性和效果，可互相替換使用。並建議使用已被確立的單一藥物劑量，同時口服使用和靜脈注射效果相同而且安全。常見的副作用包括頭痛、短暫的肝功能異常和便秘等。建議的使用劑量如表一。

2. 類固醇 corticosteroids：目前被廣為研究的有 dexamethasone 和 methylprednisolone，dexamethasone 的優點是在許多國家都被廣泛的使用且有各種不同的劑型<sup>7</sup>。在 2006 年 ASCO 的指導方針中認為<sup>7</sup> 所有 corticosteroid 有相同的安全性和效果，可互相替換使用，且建議單一劑量使用即可。常見的副作用包括引起血糖上升、胃部不適和失眠。

3. Neurokinin (NK-1) receptor antagonists：會產生嘔吐的 NK-1 receptor 被發現存在於腸胃道、周邊神經系統、腦部孤立徑核 (nucleus tractus solitarius) 和菱形窩最後區 (area postrema) 裏

表一：五種 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists 的使用劑量

藥品	針劑劑量	口服劑量
Granisetron	每天 1 mg 或每天每公斤 0.01 mg	每天 2 mg
Tropisetron	每天 5 mg	每天 5 mg
Ondansetron	每天 8 mg 或每天每公斤 0.15 mg	每天 24 mg
Dolasetron	每天 100 mg 或每天每公斤 1.8 mg	每天 100 mg
Palonosetron	每天 0.25 mg	無口服劑型

；研究發現對NK-1 receptor 做阻斷的作用，可以減少嘔吐的情況。和嘔吐相關的神經傳導物質 substance P，是NK1 receptor 主要的一種接受體，本身屬於tachykinin 家族由11個胺基酸組成的neuropeptides；目前推測Neurokinin (NK-1) receptor antagonists 止吐的機制，主要在阻斷化學接受器誘發區及腸胃道的substance P 傳入訊息<sup>13</sup>。

Aprepitant (商品名：止敏吐膠囊Emend) 是第一個NK1 receptor 的antagonist，2003年Hesketh 和Poli-Bigelli 的研究團隊，分別在北美、歐洲和南美洲完成的兩個雙盲、隨機分配的第三期臨床試驗，所有患者均接受高致吐性化學治療。實驗組使用aprepitant 合併ondansetron 與dexamethasone 使用，對照組則改為placebo 加後兩項藥物，觀察五天內的嘔吐控制情形。兩個第三期臨床試驗的結果顯示：實驗組不管在急性嘔吐、延遲性嘔吐與綜觀五天之嘔吐控制情形均優於對照組 (P 值均 $<0.001$ )<sup>14,15</sup>。所以aprepitant 加上5-HT3 serotonin antagonist 與corticosteroid 的效果，優於傳統的兩種合併，不管在急性、延遲性嘔吐或綜觀五天的嘔吐控制上，都可以明顯看到成效<sup>9</sup>。

2004年de Wit 的研究團隊，已完成的雙盲、隨機分配的第三期臨床試驗，實驗組和對照組的止吐藥物使用情形同上面所述，只是延長觀察六個週期化學治療的止吐效果，結果顯示在六個週期的治療中，實驗組在急性、延遲性嘔吐或綜觀五天的嘔吐控制情形均優於對照組 (每一週期P 值均 $<0.001$ )<sup>16</sup>。因此美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration (FDA)) 於2003年3月核准此種新的止吐藥作為化療後急性及延遲性嘔吐使用，2005年在台灣上市，建議使用劑量為口服125 mg 於化療前給予一次，化療後的第二和三天分別給予口服80 mg 一天一次。由於aprepitant 在肝臟代謝，是肝臟酵素cytochrome P450 家族中CYP3A4的抑制劑，類固醇corticosteroid 是CYP3A4的受體，所以當aprepitant 和corticosteroid 合併使用時，需減少corticosteroid 的劑量<sup>7</sup>。aprepitant 常見的副作用包括打嗝、虛弱無力、肝指數上升、便秘、頭痛、厭食等。

二、較低治療指數 (lower therapeutic index) 的止吐劑：

建議使用在對合併三者aprepitant、類固醇與5-HT3 serotonin receptor antagonists 時，無法忍受其副作用或治療無效時的輔助治療，根據不同的作用機轉可以分為二類。

1. Antagonists of dopamine type 2 receptors：目前常用的有metoclopramide (primperam)、butyrophenones (haloperidol) 和phenothiazines (novamin)，高劑量的primperam 其止吐作用近似5-HT3 serotonin receptor antagonists，一般認為haloperidol 和novamin 的止吐效果比primperam 差。這三種藥物在年紀大的病人使用時，要特別注意錐體外症候群 (extrapyramidal syndrome) 的副作用如斜頸、牙關緊閉和坐立難安等。

2. Cannabinoids：是大麻的衍生物，止吐效果比metoclopramide 差。

三、輔助性止吐劑 (adjunctive drugs)：

如benzodiazepines 類 (lorazepam, alprazolam) 和antihistamines 類 (diphenhydramine)，這兩類藥物在止吐的效果上都有限，不建議單獨使用，但可於預期性嘔吐或前庭功能失調的情況下當作輔助療法。

## 常見嘔吐的危險因子

化學治療後會產生噁心嘔吐的危險因子，可能與下列常見的原因有關

一、與病人相關的危險因子<sup>17-21</sup>：

在急性嘔吐時病人相關的危險因子有之前化療嘔吐的經驗、女性、酒精攝取少的人及年輕人較易嘔吐。在延遲性嘔吐時的危險因子中，最重要的是發生化療急性嘔吐，其它的危險因子和急性嘔吐時的大致相同。在預期性嘔吐時的危險因子中，最重要的是之前化療時嚴重的嘔吐經驗，另外有暈車病史的人也特別容易有預期性嘔吐的情況。

二、與化學治療處方相關的危險因子：

給予不同的化學治療處方會產生不同程度的噁心嘔吐：以2004年Perugia International Antiemetic Consensus Conference 會議中的結論為依據，於2006年ASCO 準則中將化學治療藥物的致吐性分為四個等級，分別為高致吐性 (high emetic

risk：指接受此藥物發生嘔吐的機率大於90%)、中等致吐性 ( moderate emetic risk：指接受此藥物發生嘔吐的機率介於30~90%)、低致吐性 ( low emetic risk：指接受此藥物發生嘔吐的機率介於10~30%)，和輕微致吐性 ( minimal emetic risk：指接受此藥物發生嘔吐的機率小於10%)，然後根據不同等級的致吐性給予不同強度的止吐藥。以下根據不同等級的致吐性介紹常見的藥物：

1.常見的高致吐性化學治療藥物：如可用於頭頸部癌症、肺癌及乳癌等的 cisplatin ( 鉑帝爾 )，用在惡性淋巴瘤、多發生骨髓瘤的 cyclophosphamide  $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$  ( 癌得星 ) 和 carmustine ( BCNU 必先憂 )，用在轉移惡性黑色素瘤、各種肉瘤等的 dacarbazine ( DTIC 達卡巴仁 )。

2.常見的中等致吐性化學治療藥物：如用於大腸直腸癌的 oxaliplatin ( 益樂鉑定 ) 和 irinotecan ( 抗癌妥 )，用於白血病、非何杰金氏淋巴瘤等的 cytarabine  $> 1 \text{ g/m}^2$  ( 賽德薩 )，用於卵巢癌、腎功能不佳等的 carboplatin ( 佳鉑帝 )，用於肉瘤、非何杰金氏淋巴瘤等的 ifosfamide ( 好克癌 )，用於肺癌、乳癌等的 doxorubicin ( 艾黴素 ) 和 epirubicin ( 速溶泛艾黴素 )，用於急性骨髓性白血病的 daunorubicin ( 唐黴素 ) 和 idarubicin ( 艾達黴素 )。

3.常見的低致吐性化學治療藥物：如用於轉移性乳癌、非小細胞肺癌等的 paclitaxel ( 汰癌勝 ) 和 docetaxel ( 剋癌益 )，用於急性骨髓性白血病的

mitoxantrone ( 能滅瘤 )，用於小細胞肺癌的 topotecan ( 癌康定 ) 和 etoposide ( 滅必治 )，用於非小細胞肺癌的 pemetrexed ( 愛寧達 ) 和 gemcitabine ( 健澤 )，用於白血病及肉瘤等的 methotrexate ( 易滅得庇福 )，用於胃癌的 mitomycin ( 排多癌 ) 和 fluorouracil ( 服樂癌 )，及標靶治療的藥物 cetuximab ( 爾必得舒 ) 和 trastuzumab ( 賀癌平 )。

4.常見的輕微致吐性化學治療藥物：如用於淋巴癌的 fludarabine ( 福達樂 ) 和 vincristine ( 文克斯汀 )，用於肺癌的 vinorelbine ( 溫諾平 ) 和 bleomycin ( 撲類惡 )，用於慢性骨髓細胞白血病的 busulfan ( 邁樂寧 )，及標靶治療的藥物 bevacizumab ( 癌思婷 ) 與 rituximab ( 莫須瘤 )。

隨著化學治療藥物和標靶治療的進步，2006年 ASCO 準則中也有些新的改變：如常用於大腸直腸癌的 oxaliplatin 於1996年在法國註冊上市，2006年 ASCO 準則中被分為中致吐性的化療藥物；pemetrexed 和標靶治療 bortezomib、cetuximab、trastuzumab 在2006年 ASCO 準則中第一次被收錄為低致吐性化療藥物；而 bevacizumab、rituximab、vinorelbine 在2006年 ASCO 準則中第一次被收錄為輕微致吐性化療藥物<sup>7</sup>。

## 美國臨床腫瘤學會 ( ASCO ) 2006 年新的化學治療止吐的準則<sup>7</sup>

化學治療引起的急性和延遲性嘔吐的治療準

表二：美國臨床腫瘤學會(ASCO) 2006年新的化學治療止吐的準則 ( 依據不同等級致吐性的給藥原則 )

致吐性等級	急性嘔吐 ( 第一天建議合併的止吐藥物及劑量 )	延遲性嘔吐 ( 第二到第三天建議合併的止吐藥物及劑量 )
高致吐性 <sup>A</sup>	5-HT <sub>3</sub> antagonist 針劑使用合併 dexamethasone 口服12mg 與 aprepitant 口服125mg 如有預期性嘔吐時可加 lorazepam	dexamethasone 口服8mg 合併 aprepitant 口服80mg
中致吐性 <sup>B</sup>	5-HT <sub>3</sub> antagonist 針劑使用合併 dexamethasone 針劑使用8mg 如有預期性嘔吐時可加 lorazepam	dexamethasone 口服8mg
低致吐性 <sup>C</sup>	dexamethasone 口服8mg	
輕微致吐性 <sup>D</sup>	無常規使用止吐藥，如有需要可用 dexamethasone 口服8mg	

<sup>A</sup> 高致吐性或 anthracycline 加 cyclophosphamide 一起使用時：指接受此藥物發生嘔吐的機率大於90%，

<sup>B</sup> 中等致吐性：指接受此藥物發生嘔吐的機率介於30~90%，

<sup>C</sup> 低致吐性：指接受此藥物發生嘔吐的機率介於10~30%，

<sup>D</sup> 輕微致吐性：指接受此藥物發生嘔吐的機率小於10%。

則，是依據不同等級的致吐性和不同原因的危險因子，給予不同強度的止吐藥，其治療方針如下(表二)：

一、高致吐性化療藥物 ( high emetic risk ) 或 anthracycline 類合併使用 cyclophosphamide 類：

在急性嘔吐的預防上第一天必須合併使用 5-HT3 serotonin antagonist、類固醇 corticosteroids (dexamethasone 口服 12 mg ) 和 aprepitant ( 口服 125 mg )。在第二至三天的延遲性嘔吐的預防上則使用類固醇 corticosteroids (dexamethasone 口服 8 mg ) 和 aprepitant ( 口服 80 mg )。在預期性嘔吐的預防上則加上 lorazepam。

二、中等致吐性化療藥物 ( moderate emetic risk )：

在急性嘔吐的預防上第一天必須合併使用 5-HT3 serotonin antagonist、類固醇 corticosteroids (dexamethasone 靜脈注射 8 mg )。在第二至三天的延遲性嘔吐的預防上則使用類固醇 corticosteroids (dexamethasone 口服 8 mg )。在預期性嘔吐的預防上則加上 lorazepam。

三、低致吐性化療藥物 ( low emetic risk )：

在急性嘔吐的預防上第一天給予 dexamethasone 口服 8 mg 即可

四、輕微致吐性化療藥物 ( minimal emetic risk )：

不需常規給止吐劑，如有嘔吐再給予 dexamethasone 口服 8 mg 即可除了上述的原則之外，當合併使用多種化學治療藥物時，應按照所施予的數種化療藥物中，最高致吐性的藥物等級，給予適合的止吐藥物預防。連續多天綜合數種化療藥物施打時，應按照每天所施予數種化療藥物中，最高致吐性的藥物等級，給予適合的止吐藥物預防。預期性嘔吐方面應依照致吐性的藥物等級，給予適合的止吐藥物，預防急性及延遲性嘔吐，此外使用行為治療伴隨減敏療法，或合併 alprazolam 和 lorazepam 類的藥物，都是不錯的方法。當使用止吐藥預防後仍發生突發性嘔吐 ( breakthrough emesis )，則必須仔細評估病人的危險因子、止吐藥、化療藥物、腫瘤目前情形、同時存在的疾病、給予的其他藥物的情形、確認是否已依據施打的化療藥物致吐性等級，給予最合適的止吐藥。並考慮加上 lorazepam 或 alprazolam 之類的藥物。另外可考慮改用 dopamine an-

tagonist 或合併 5-HT3 serotonin antagonist 一起使用。

## 結論

隨著癌症治療日新月異，要如何能一一的克服，這些治療所帶來的各種令人不適的副作用，是我們未來艱鉅的考驗。嘔吐這個已經困擾我們很久的情況，相信在越來越多的新止吐藥之開發中，會逐漸減低它對病人接受治療的影響，讓病人在接受更好治療方式的同時，也能兼顧生活的品質，是我們大家努力的目標。

## 參考文獻

1. Berger AM, Rebecca A, Clark-Snow. Cancer: Principles & Practice of Oncology 2001: 2869-80.
2. Tortorice PV, O'Connell MB. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Pharmacotherapy 1990; 10: 129-45.
3. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. Drugs 1996; 52: 639-48.
4. Wilder-Smith OH, Borgeat A, Chappuis P, Fathi M, Forni M. Urinary serotonin metabolite excretion during cisplatin chemotherapy. Cancer 1993; 72: 2239-41.
5. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer 2003; 39: 1074-80.
6. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 613-20.
7. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol 2006; 24: 2932-47.
8. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PP. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(suppl.1): S15-9.
9. Oo TH, Hesketh PJ. Drug Insight: new antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Nat Clin Pract Oncol 2005; 2: 196-201.
10. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderate emetogenic chemotherapy induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer 2003; 98: 2473-82.
11. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 2003; 14: 1570-7.

12. Aapro M, Bertoli L, Lordick F, et al. Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) [abstract]. *Support Care Cancer* 2003; 11: a17.
13. Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000; 60: 533-46.
14. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, 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* 2003; 21: 4112-9.
15. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090-8.
16. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provided protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004; 40: 403-10.
17. 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* 1999; 17: 2971-94.
18. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 116-23.
19. Perez EA. 5-HT<sub>3</sub> antiemetic therapy for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 207-14.
20. de Wit R, Schmitz PI, Verweij J, et al. Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonist prophylaxis is not. Maintained. *J Clin Oncol* 1996; 14: 644-51.
21. Marylin JD, Kazuko O, Suzanne LD, et al. Differences in nausea, vomiting, and retching between younger and older outpatients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Nurs* 1996; 19: 155-61.

# Update on Antiemetics of Chemotherapy

Wei-Hsin Chiu, Kwang-Yu Chang, Ya-Ping Chen, Peng-Chan Lin,  
Wen-Pin Su, Chia-Jui Yen, Tsai-Yun Chen, and Wu-Chou Su

*Division of Haemato-oncology , Department of Internal Medicine,  
National Cheng Kung University Hospital  
College of Medicine, National Cheng Kung University*

During the past 20 years, nausea and vomiting of the patients who received chemotherapy has been controlled successfully. It is based on many clinical and basic research. The goal of new anti-emetic therapy is to prevent nausea and vomiting completely. Food and drug administration (FDA) has approved aprepitant (neurokinin-1 NK1 receptor antagonist) on March 2003 for prevention of acute and delayed chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) when highly emetogenic agents are given. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) have updated guideline recently. The three-drug combination of a 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT<sub>3</sub>) serotonin receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant is recommended for prevention of acute emesis, and it has better response than traditional use of two drug combination. Besides, the 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonist is instituted by the two-drug combination of dexamethasone and aprepitant when we choose them for the prevention of delayed emesis of chemotherapy. Not all relevant questions regarding emesis in cancer have been resolved. More research for the prevention of emesis and the development of new agents with better antiemetic effects are encouraged. ( J Intern Med Taiwan 2007; 18: 342- 349 )