



راهنمای بالینی درمان تهوع/ استفراغ ناشی از شیمی درمانی

تدوین:

دکتر ثمین علوی

فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - بیمارستان مفید

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

با همکاری:

دکتر لیلا خانعلی

استادیار دانشکده پرستاری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

فروردین ۱۴۰۱

مرکز تحقیقات بیماری‌های خونی مادرزادی کودکان

پژوهشکده سلامت کودکان



راهنمای بالینی درمان تهوع/استفراغ ناشی از شیمی درمانی

Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV)

تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی (و یا رادیوتراپی) یکی از عوارض جدی و آزاردهنده شیمی درمانی می باشد که تا 40٪ بیماران تحت شیمی درمانی در طول درمان دچار این عارضه میشوند. تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی به مواردی اطلاق می شود که صرفاً ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی (یا پرتودرمانی) مربوط باشد و زمینه پاتولوژیک دیگری وجود نداشته باشد (1, 2).

کودکان نیز علیرغم دریافت تمام پروتکل های استاندارد ضد استفراغ کماکان دچار حملات تهوع و استفراغ حین شیمی درمانی شده و این شکایات روی کیفیت زندگی و کمپلیانس آنها در دریافت دوره های بعدی کموتراپی اثرات قابل توجهی دارد. تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی همچنین میتواند سبب اختلالات الکترولیتی، پارگی های مخاطی در مری، اختلالات تغذیه ای و اختلالات در عملکرد بیمار شود. لذا بیمار میبایست قبل و بعد از هر سیکل شیمی درمانی به لحاظ نحوه کنترل استفراغ ها مورد ارزیابی دقیق قرار گیرد و اقدامات انجام شده در سیکلهای بعدی مدنظر قرار گیرد تا در صورت عدم موفقیت، تغییر در رژیم های درمانی ضد استفراغ لحاظ شود (1, 2).

به یاد داشته باشیم که پیشگیری از بروز استفراغ بمراتب راحت تر از کنترل و درمان استفراغ است و اگر اپیسودهای استفراغ شروع شوند، درمان آن بسیار مشکل خواهد بود و کنترل این حملات در دوره های بعد شیمی درمانی نیز با مشکل روبرو خواهد بود. بنظر میرسد فاکتورهای ژنتیکی، جنس و سن نیز در بروز و شدت استفراغهای ناشی از شیمی درمانی موثر میباشند.

انواع استفراغ به لحاظ زمان بندی شیمی درمانی

انواع استفراغ را بر حسب زمان دریافت شیمی درمانی میتوان به انواع زیر تقسیم کرد (1, 3, 4).

تهوع/استفراغ قابل پیش بینی (Anticipatory): در واقع یک نوع پاسخ شرطی می باشد و شروع آن حتی قبل از شیمی درمانی می باشد (در پاسخ به طعم، بو، یا محرک خاص یا منظره ای که برای بیمار با شیمی درمانی مرتبط است). اغلب موارد بروز تهوع/استفراغ از این نوع، بدلیل عدم کنترل صحیح استفراغهای حاد و تاخیری کورس های قبلی شیمی درمانی می باشد، لذا اگر موارد قبلی کنترل خوبی شده باشد و خاطره بدی برای بیمار ایجاد نشده باشد، معمولاً استفراغ های anticipatory عارض نخواهد شد. (5)

تهوع/استفراغ حاد: طی چند دقیقه تا چند ساعت بعد از شیمی درمانی شروع میشود و به استفراغهای 24 ساعت اول اطلاق میشود. استفراغ حاد در وهله اول ناشی از تحریک رسپتورهای 5-HT₃ یا همان سروتونینی می باشد.

- تهوع/استفراغ تاخیری: بین 24 ساعت تا 5 روز بعد از شیمی درمانی رخ می دهد. بیک آن روز 2-3 بعد از دریافت شیمی درمانی است و تا 7 روز بعد هم میتواند ادامه داشته باشد. واسطه بروز استفراغ های تاخیری ماده P است که رسپتورهای NK-1 در سیستم اعصاب مرکزی و مرکز استفراغ را تحریک میکنند. استفراغ های تاخیری معمولا در بیمارانی دیده میشود که استفراغ حاد را تجربه کرده اند. (معمولا ناشی از سیس پلاتین، کربوپلاتین، سیکلوفسفامید و آدریامایسین است).

- تهوع/استفراغ breakthrough (ناگهانی / پیشرونده): به حملات استفراغی اطلاق میشود که علیرغم دریافت تمام درمانهای پروفیلاکتیک استاندارد بر اساس پروتکل های موجود همچنان ادامه می یابد و نیازمند به دریافت داروهای ضد استفراغ دیگر (rescue) میباشد. استفراغ های پیشرونده یا اصطلاحا breakthrough ممکنست در فاز حاد یا تاخیری رخ دهد.

- تهوع/استفراغ مقاوم یا refractory: معمولا به این دلیل است که بیمار در کورس های شیمی درمانی قبلی، استفراغ breakthrough یا پیشرونده را تجربه کرده است و در دوره شیمی درمانی فعلی نیز، علیرغم دریافت رژیم پروفیلاکسی مناسب، دچار ادامه تهوع/و یا استفراغ بصورت حاد یا تاخیری شده است.

تقسیم بندی داروهای شیمی درمانی بر حسب پتانسیل و شدت بروز استفراغ

داروهای شیمی درمانی را برحسب پتانسیل بروز تهوع/استفراغ به 4 گروه تقسیم میکنند. (این درصدها معرف درصد بیمارانی هستند که در صورت عدم دریافت داروی ضد استفراغ، دچار اپیسودهای استفراغ خواهند شد (1, 6, 7).

1- high-risk: در بیش از 90 درصد بیماران سبب استفراغ میشوند. (استفراغ ها معمولا هم حاد و هم تاخیری میباشد) [در یک الگوریتم از کشور کانادا در اطفال، از رژیم های با ریسک بسیار بالا (very high-risk) نیز نام برده شده است].

2- moderate-risk: در 30-90 درصد بیماران سبب استفراغ میشوند. (اکثر داروها در این گروه قرار میگیرند، استفراغ ها معمولا هم حاد و هم تاخیری میباشد)

3- Low-risk: در 10-30 درصد بیماران سبب استفراغ میشوند. (در مصرف این داروها استفراغ تاخیری معمولا وجود ندارد)

4- minimal-risk: در کمتر از 10 درصد بیماران سبب استفراغ میشوند. (در مصرف این داروها استفراغ تاخیری معمولا وجود ندارد)

لازم به ذکر است که در پروتکل های شیمی درمانی چند روزه، رژیم ضد استفراغ در هر روز متناسب با شدت استفراغ زایی داروهای همان روز در نظر گرفته میشود.

جدول-1: تقسیم بندی داروهای شیمی درمانی برحسب پتانسیل و شدت بروز استفراغ به تفکیک درمانهای تک دارویی یا ترکیبی بر اساس آخرین دستورالعمل POGO در سال 2019 (7, 8)

Table 1 Emetogenic Risk Classification of Antineoplastic Drugs as per the latest POGO guidelines in 2019. Reproduced from Paw Cho Sing, E, Robinson, PD, Flank, J, et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: a clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66:e27646, with permission from John Wiley and Sons

Minimal risk (<10%)	Low risk (10–30%)	Moderate risk (30–90%)	High risk (>90%)
<p>Single-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asparaginase (<i>E. coli</i>) IM ≤ 6000 IU/m² • Asparaginase (<i>Erwinia</i>) IM $\leq 25\ 000$ IU/m² • Chlorambucil ≤ 0.2 mg/kg/day PO • Doxorubicin IV 10 mg/m² • Liposomal doxorubicin IV ≤ 50 mg/m² • Mercaptopurine PO ≤ 4.2 mg/kg • Methotrexate PO/SC ≤ 10 mg/m² • Pracinostat 25–45 mg/m²/dose PO • Vincristine IV ≤ 1.5 mg/m² <p>Multiple-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin ≤ 60 mg/m² intra-arterially + doxorubicin ≤ 30 mg/m²/dose intra-arterially • Cisplatin ≤ 60 mg/m² intra-arterially + pirarubicin ≤ 30 mg/m² intra-arterially • Mercaptopurine PO ≤ 2.5 mg/kg + methotrexate PO ≤ 0.1 mg/kg/day 	<p>Single-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide IV 500 mg/m² • Cyclophosphamide PO 2–3 mg/kg • Dasatinib PO 60–120 mg/m² • Erlotinib PO 35–150 mg/m²/day • Everolimus PO 0.8–9 mg/m²/day • Gefitinib PO 150–500 mg/m²/day • Imatinib PO 260 mg/m²/day • Mafosfamide IT 1–6.5 mg • Melphalan PO 0.2 mg/kg • Mercaptopurine PO ≤ 4.2 mg/kg • Methotrexate 38–83 mg/m² IV • Mitoxantrone IV ≤ 33 mg/m² • Procarbazine PO 50–100 mg/m²/day • Ruxolitinib PO 15–21 mg/m² • Selumetinib PO 20–30 mg/m² • Sorafenib PO 150–325 mg/m² • Temozolomide PO 200 mg/m² <p>Multiple-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabine IV 60 mg/m² + Methotrexate IV 90 mg/m² 	<p>Single-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide IV 1000 mg/m² • Cytarabine IV 75 mg/m² • Dactinomycin IV 10 μg/kg • Doxorubicin IV 25 mg/m² • Gemtuzumab IV 3–9 mg/m² • Imatinib PO > 260 mg/m²/day • Interferon alpha IV 15–30 million U/m²/day • Ixabepilone IV 3–10 mg/m² • Methotrexate IV 5 g/m² • Methotrexate IT • Topotecan PO 0.4–2.3 mg/m²/day <p>Multiple-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabine IV 100 mg/m²/dose + daunorubicin IV 45 mg/m² + Etoposide IV 100 mg/m² + prednisolone PO + thioguanine PO 80 mg/m² • Cytarabine 60 or 90 mg/m² + methotrexate 120 mg/m² • Liposomal doxorubicin IV 20–50 mg/m² + topotecan PO 0.6 mg/m²/day 	<p>Single-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asparaginase (<i>Erwinia</i>) IV $\geq 20\ 000$ IU/m² • Busulfan IV ≥ 0.8 mg/kg • Busulfan PO ≥ 1 mg/kg • Carboplatin IV ≥ 175 mg/m² • Cisplatin IV ≥ 12 mg/m² • Cyclophosphamide IV ≥ 1200 mg/m² • Cytarabine IV ≥ 3 g/m²/day • Dactinomycin IV ≥ 1.35 mg/m² • Doxorubicin IV ≥ 30 mg/m² • Idarubicin PO ≥ 30 mg/m² • Melphalan IV • Methotrexate IV ≥ 12 g/m² <p>Multiple-agent regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide > 600 mg/m² + dactinomycin ≥ 1 mg/m² • Cyclophosphamide ≥ 400 mg/m²/dose + doxorubicin ≥ 40 mg/m² • Cytarabine ≥ 90 mg/m²/dose IV + methotrexate IV ≥ 150 mg/m² • Cytarabine IV + teniposide IV • Dacarbazine ≥ 250 mg/m²/dose IV + doxorubicin IV ≥ 60 mg/m² • Dactinomycin 900 μg/m²/dose IV + ifosfamide 3 g/m² • Etoposide IV ≥ 60 mg/m²/dose + ifosfamide IV ≥ 1.2 g/m² • Etoposide IV ≥ 250 mg/m²/dose + thiotepa IV ≥ 300 mg/m²

هدف از این گردآوری، ارائه دستورالعمل هایی برای پیشگیری و درمان تهوع / استفراغ ناشی از شیمی درمانی میباشد که میتواند از قبل از شروع شیمی درمانی شروع شود و تا 5-7 روز پس از اتمام شیمی درمانی به طول بیانجامد. جامع ترین دستورالعمل بالینی جهت پیشگیری و درمان تهوع/ استفراغ ناشی از شیمی درمانی در اطفال، توسط گروهی به نام ("POGO" Pediatric Oncology Group of Ontario) چاپ میشود که متشکل از پنج مرکز انکولوژی اطفال در انتاریو کانادا میباشد. (9)

1-پیشگیری و درمان استفراغ های قابل پیش بینی یا Anticipatory: (5, 8)

1-الف: پیشگیری اولیه از بروز استفراغ های Anticipatory: تجربه کنترل ایده ال حملات استفراغ (اعم از حاد و تاخیری) در دوره های قبلی شیمی درمانی مهم ترین عامل در پیشگیری اولیه بروز استفراغهای Anticipatory است. لذا بهترین

توصیه برای پیشگیری از استفراغ های از این نوع، اجرای بهینه پروتکل پیشگیری از استفراغ در کورس های قبلی شیمی درمانی میباشد.

1-ب: پیشگیری ثانویه از بروز استفراغ های Anticipatory: مشتمل بر مداخلات غیر دارویی و دارویی میباشد.

- مداخلات غیر دارویی: مداخلات روانشناختی مثل هیپنوزیس، موزیک درمانی، حساسیت زدایی سیستماتیک و تکنیک های رلاکس کردن) میباشد که بهتر است این اقدامات در همان کورس اول شیمی درمانی انجام شوند که کودک در کورس های بعدی خاطره ناخوشایندی در ذهنش باقی نماند.

- مداخلات دارویی: لورازپام (Lorazepam) از داروهایی است که جهت پیشگیری ثانویه در این نوع استفراغ ها توصیه میشود. دوز لورازپام 0.04-0.08 میلیگرم/کیلوگرم/دوز(ماکزیمم 2 میلیگرم/دوز) خوراکی ، شب قبل از شیمی درمانی و نیز روز بعد، قبل از تجویز شیمی درمانی میباشد. در سنین 5-10 سال: 0.5 میلیگرم/دوز و بالای 10 سال : 1 میلیگرم/دوز، خوراکی یا زیرزبانی، شب قبل از دریافت کموتراپی و یا صبح روز کموتراپی میباشد. همچنین در صورت وجود سابقه استفراغ های anticipatory در دوره های قبلی ، دوز 0.05 میلیگرم/کیلوگرم (ماکزیمم 2 میلیگرم در هر دوز) ، هر شش ساعت ممکنست لازم شود.(با شواهد پایین)

لازم به ذکر است که زنجبیل یا ginger در پیشگیری از این استفراغ ها جایگاهی ندارد.(5)

1-ج: درمان تهوع / استفراغ Anticipatory: در صورت بروز و تداوم استفراغ ها در این زمان (علیرغم دریافت اقدامات پیشگیرانه)، اقدامات درمانی استفراغ های breakthrough را میتوان در این زمان نیز توصیه کرد. لازم به ذکر است توصیه های پیشگیری از بروز این استفراغ ها، در مورد درمان جایگاهی ندارند.

2- پیشگیری و درمان استفراغ حاد Acute chemotherapy-induced nausea and vomiting:

در واقع مهم ترین مرحله در کنترل استفراغ ناشی از شیمی درمانی، پیشگیری از بروز استفراغ های حاد میباشد. بیمار ان باید اولین دوز داروی ضد استفراغ را قبل از شروع شیمی درمانی دریافت کنند. معمولاً توصیه میشود ضد استفراغهای خوراکی 60 دقیقه و ضد استفراغهای وریدی 30 دقیقه قبل از شیمی درمانی تجویز شوند. تجویز پروتکل های ضد استفراغ در رژیم های با استفراغ زایی متوسط و بالا و در رژیم های چند دارویی خصوصاً در بیماران بستری به صورت وریدی میباشد، بجز انتاگونست های نوروکینین مثل اپرپیتانت که شکل خوراکی دارند. همچنین روش وریدی برای بیمارانی که بدلیل استفراغ شدید و مقاوم، موکوزیت شدید و یا انسداد مکانیکی تحمل خوراکی ندارند توصیه می شود.

توصیه میشود داروی ضد استفراغ قبل از شروع شیمی درمانی و در تمام طول شبانه روز(و نه بصورت PRN) تجویز شود. داروهای ضد استفراغ انتخابی بر اساس ریسک بالقوه استفراغ زایی داروهای شیمی درمانی، سوابق قبلی بیمار در دوره های قبلی، مدت تخمینی زمان استفراغ و دریافت داروهای همزمان در پروتکل بیمار انتخاب می شوند.

تعریف کنترل ایده آل استفراغ حاد ناشی از شیمی درمانی

کنترل ایده آل استفراغ حاد به فقدان هرگونه حالت تهوع، استفراغ، اوغ زدن در کنار عدم وجود تغییر در اشتهای کودک و رژیم غذایی کودک و عدم استفاده از سایر داروهای ضد استفراغ (غیر از آنهایی که برای پیشگیری از استفراغ حاد تجویز شده اند) اطلاق میشود. این سطح از کنترل استفراغ، باید در تمام روزهای شیمی درمانی و نیز تا 24 ساعت بعد از دریافت آخرین داروی شیمی درمانی تامین گردد. دقت شود که مداخلات دارویی زیر با توجه به هدف آنها، عمدتاً پیشگیری میباشد و به کنترل استفراغ در 24 ساعت اول مربوط میشود (10).

2-الف: چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی با ریسک بالای استفراغ زایی (high- risk of emetogenicity) توصیه میشود؟ (5, 7, 8, 11)

- در کودکان بالای 6 ماه :

- در صورتیکه مشکلی از نظر مصرف همزمان شیمی درمانی با اپریتانت وجود ندارد* [ر.ک در زیر به توضیحات و تداخلات دارویی مهم] (متابولیزم داروهای شیمی درمانی در مصرف همزمان با اپریتانت تحت تأثیر قرار نمیگیرد): گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون + دکزامتازون + اپریتانت/فوساپریتانت توصیه میشود. (8) لازم به ذکر است، فوساپریتانت در آخرین دستورالعمل اطفال که مربوط به COG میباشد ذکر شده است. ولی توضیح بیشتری در مورد دوز آن داده نشده است.
- در صورتیکه مشکلی از نظر مصرف همزمان شیمی درمانی با اپریتانت وجود دارد (متابولیزم داروهای شیمی درمانی در مصرف همزمان با اپریتانت تحت تأثیر قرار نمیگیرد): گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون + دکزامتازون توصیه میشود.
- در صورتیکه منع مصرف دکزامتازون وجود داشته باشد** [ر.ک در زیر به توضیحات و تداخلات دارویی مهم] : گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون + اپریتانت توصیه میشود.
- در صورتیکه هم مشکلی از نظر مصرف همزمان شیمی درمانی با اپریتانت وجود دارد و هم منع مصرف دکزامتازون وجود داشته باشد: پالونوسترون ارجح است. (طبیعتاً در صورت در دسترس نبودن پالونوسترون، گرانیسترون یا اندانسترون توصیه میشود).

- در کودکان زیر 6 ماه:

- گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون + دکزامتازون توصیه میشود.
- در صورت منع مصرف دکزامتازون: پالونوسترون توصیه ارجح میباشد. (طبیعتاً در صورت در دسترس نبودن پالونوسترون، گرانیسترون یا اندانسترون توصیه میشود). (طبق آخرین دستورالعمل POGO، در هر حالتی که نتوان از اپریتانت یا دکزامتازون در رژیم های با استفراغ زایی متوسط یا شدید استفاده کرد، توصیه به مصرف پالونوسترون شده است که البته باید به در دسترس بودن دارو نیز توجه داشت)

دوزاژ داروهای ضد استفراغ در رژیم های با شدت استفراغ زایی بالا به شرح زیر است (12):

- دوز گرانسترون: 40 میکروگرم/کیلوگرم/روز (تک دوز)، وریدی می باشد.
- دوز اندانسترون: 5 میلیگرم/مترمربع/دوز یا 0.15 میلیگرم/کیلوگرم/دوز، وریدی/خوراکی قبل از شروع شیمی درمانی و سپس هر 8 ساعت میباشد.
- دوز دگزامتازون: 6 میلیگرم/مترمربع/دوز، هر 6 ساعت، وریدی/خوراکی میباشد. (در مصرف همزمان اپریتانت با دگزامتازون، توصیه میشود دوز دگزامتازون بعنوان ضد استفراغ نصف شود).
- دوز پالونوسترون (Palonosetron): جدیدترین دارو و نسل دوم آنتاگونیست های 5-HT₃ receptor میباشد. دوز آن از سن 1 ماهگی تا 17 سالگی: 0.02 میلیگرم/کیلوگرم/دوز (ماکزیمم 1.5 میلیگرم)، وریدی، یکبار در روز و بالای 17 سالگی، 0.5 میلیگرم/دوز، خوراکی قبل از شیمی درمانی میباشد. حسن آن نیمه عمر طولانی آن میباشد که میتوان دارو را هر 72 ساعت خوراکی تجویز نمود و از 1 ماهگی مجوز استفاده دارد. استفاده از پالونوسترون به تنهایی کارایی برابر استفاده همزمان داروهای نسل اول آنتاگونیست های 5-HT₃ receptor و استروبیدها با هم را دارد. پالونوسترون معمولاً فقط در روز اول در پروتکل های با استفراغ زایی شدید استفاده میشود و در صورت وجود استفراغ های تاخیری، از سایر داروها استفاده میشود.
- دوز اپریتانت: 125 میلیگرم (3 میلیگرم/کیلوگرم/روز) روز اول و سپس 80 میلیگرم (2 میلیگرم/کیلوگرم/روز)، روزهای دوم و سوم، قبل از شروع شیمی درمانی میباشد (8).

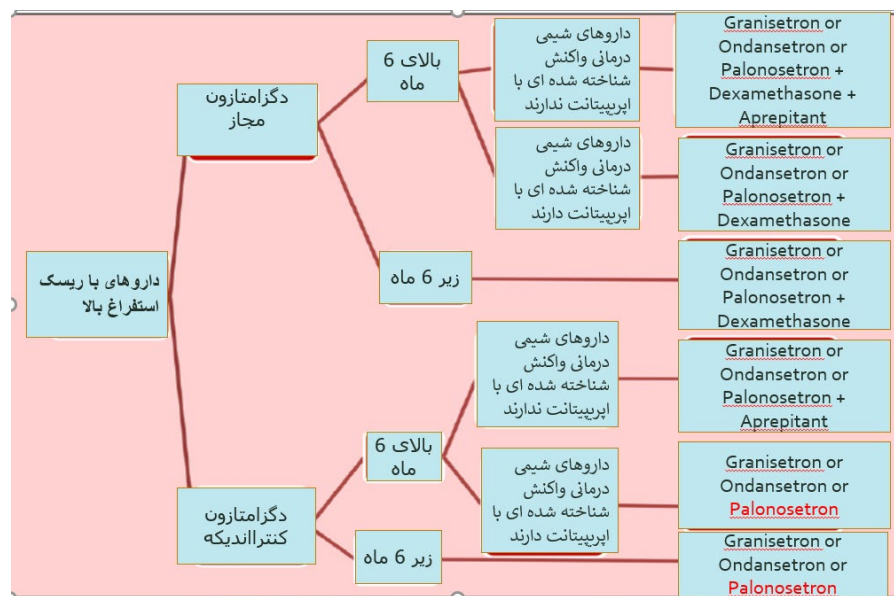
لازم به ذکر است کاربرد پرومازین و متوکلوپرامید از پروتکل های پیشگیری و درمان تهوع/استفراغ های مرحله حاد اطفال از سال 2013 به بعد حذف شده است.

توضیحات و تداخلات دارویی مهم:

*برخی داروهای شیمی درمانی از جمله Ifosfamide, Imatinib, Irinotecan, paclitaxel, vinca alkaloids و etoposide متابولیزم شان در مصرف همزمان با اپریتانت تحت تاثیر قرار میگیرد. اپریتانت، یک آنتاگونیست substance P/neurokinin 1 (NK)-1 receptor و داروی ضد استفراغ بسیار قوی است که مستقیماً روی مرکز استفراغ اثر میکند و به ماده P متصل میشود. اپریتانت از دسامبر 2015 تاییدیه FDA را در بچه های بالای 6 ماه گرفته است. این دارو مهارکننده وابسته به دوز و درعین حال القا کننده آنزیم CYP-3A4 و مهار کننده آنزیم CYP2C9 میباشد، لذا در مورد مصرف همزمان این دارو با داروهایی که توسط این سیستم آنزیمی متابولیزه میشوند خطر افزایش توکسیسیته داروهای مذکور وجود دارد. بطور کلی قویاً توصیه می شود همزمان با مصرف اپریتانت، تداخلات دارویی آن با سایر داروها اعم از شیمی درمانی یا داروهای مصرفی همزمان (از جمله آنتی بیوتیک ها، ضد قارچ ها، آرام بخش ها و غیره) مد نظر قرار گیرد.

**** موارد کنترل اندیکاسیون دگزامتازون: جدا از وجود عوارض خطرناک شناخته شده دگزامتازون , در تومور های سیستم اعصاب مرکزی چون دگزامتازون سبب کاهش التهاب و نفوذپذیری سد خونی -مغزی به داروهای شیمی درمانی میشود دگزامتازون در رژیم ضد استفراغ کاربرد ندارد.**

شکل-1: مداخلات فارماکولوژیک جهت کنترل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی با ریسک بالای استفراغ زایی (high-risk of emetogenicity)



2-ب: چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی با ریسک متوسط استفراغ زایی (**moderate-risk of emetogenicity**) توصیه میشود؟ (5, 7, 8, 11)

- در کودکان بالای 6 ماه :

- در این گروه فقط گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون + دگزامتازون توصیه میشود.
- در صورت منع مصرف دگزامتازون: گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون + ابرپیتانت/فوساپریتانت توصیه میشود.
- در صورتیکه متابولیزم داروهای شیمی درمانی دریافتی در مصرف همزمان با ابرپیتانت تحت تاثیر قرار گیرد و مصرف دگزامتازون هم کنترل اندیکه باشد: گرانیسترون یا اندانسترون یا پالونوسترون (آنتاگونیست های 5-HT₃) توصیه میشود. (طبق آخرین منابع، پالونوسترون ارجح میباشد).

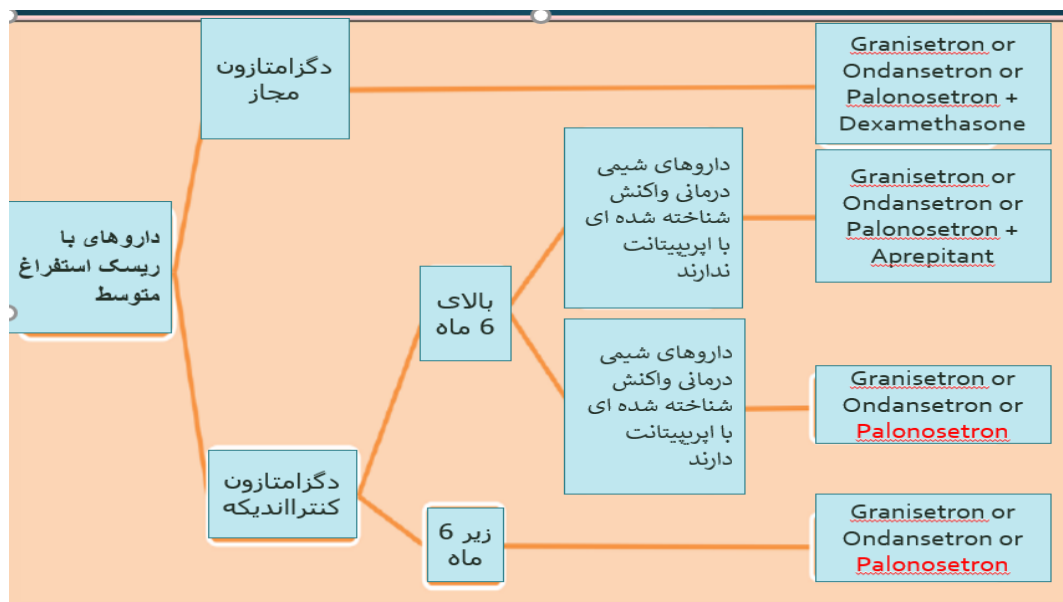
-در کودکان زیر 6 ماه:

- در این گروه فقط گرانisetرون یا اندانسترون یا پالونوسترون + دگزامتازون توصیه میشود.
- در صورت منع مصرف دگزامتازون: پالونوسترون داروی ارجح توصیه شده میباشد. (طبیعتاً در صورت در دسترس نبودن پالونوسترون، گرانisetرون یا اندانسترون توصیه میشود).

دوزاژ داروهای ضد استفراغ در رژیم های با شدت استفراغ زایی متوسط به شرح زیر است (12):

- دوز گرانisetرون: 40 میکروگرم/کیلوگرم/دوز، روزانه بصورت وریدی میباشد. در این گروه (moderate-risk) میتوان گرانisetرون را با دوز 40 میکروگرم/کیلوگرم بصورت خوراکی، هر 12 ساعت نیز تجویز کرد.
- دوز اندانسترون: 5 میلیگرم/متر مربع/دوز (0.15 میلیگرم/کیلوگرم/دوز) ماکزیمم 8 میلیگرم، وریدی/خوراکی، قبل از شروع شیمی درمانی و سپس هر 12 ساعت میباشد.
- دوز دگزامتازون با سطح بدن $> 0.6 \text{ m}^2$: 2 میلیگرم و با سطح بدن $< 0.6 \text{ m}^2$: 4 میلیگرم، خوراکی/وریدی هر 12 ساعت میباشد.

شکل-2: مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی با ریسک متوسط استفراغ زایی (moderate-risk of emetogenicity)



2-ج: چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی با ریسک کم استفراغ زایی (low-risk of emetogenicity) توصیه میشود؟ (5, 7, 11)

- در اینجا هم گرانسترون یا اندانسترون توصیه میشود و بطور معمول نیازی به دگزامتازون نمی باشد. البته در منابع بزرگسالان، توصیه به تک دوز دگزامتازون (8 میلیگرم) شده است (13).

دوزاژ داروها در گروه با استفراغ زایی با شدت پایین به شرح زیر است (12):

- گرانسترون: با دوز 40 میکروگرم/کیلوگرم/روز، تک دوز وریدی و یا خوراکی هر 12 ساعت توصیه میشود.
- اندانسترون: 10 میلیگرم/مترمربع/دوز (0.3 میلیگرم/کیلوگرم/دوز)، ماکزیمم 16 میلیگرم/دوز، وریدی/خوراکی یکبار قبل از شروع شیمی درمانی توصیه میشود.

2-د: چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی با احتمال بسیار خفیف (minimal-risk of emetogenicity) استفراغ زایی توصیه میشود؟ (5, 7, 11)

- این گروه معمولاً نیاز به پروفیلاکسی روتین ندارند.

2-س: چه مداخلات غیر دارویی به کنترل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده شیمی درمانی با هر میزان ریسکی کمک میکنند؟ (5, 8)

طب سوزنی، طب فشاری، تصویرسازی ذهنی، موسیقی درمانی، ماساژ درمانی، ریلکسیشن عضلانی و آموزش و حمایت های روانی-تربیتی ممکن است در کودکان دریافت کننده شیمی درمانی موثر باشد. همچنین مداخلات تغذیه ای شامل وعده های غذایی کوچکتر و دفعات بیشتر، کاهش عطر و بوی غذا و محرک های تند، مصرف داروهای ضد استفراغ قبل از غذا جهت حفظ اثرات آنها حین غذا و بعد از وعده غذایی، پرهیز از غذاهای ادویه دار، چرب و دارای نمک زیاد نیز ممکن است موثر باشند. استفاده از تجارب قبلی بیمار و ماده غذایی که در گذشته تهوع بیمار را کاهش داده است نیز میتواند گاهی مفید واقع شود (1, 12).

3- اقدامات درمانی در استفراغ تاخیری:

استفراغ های تاخیری به مواردی اطلاق میشود که بعد از 24 ساعت از شروع شیمی درمانی ادامه می یابند. استفراغ تاخیری در روز 3 معمولاً به پیک خود میرسد و ممکنست تا 7 روز ادامه یابد. بهترین استراتژی جهت پیشگیری از بروز استفراغ تاخیری، دریافت صحیح داروهای پیشگیری ضد استفراغ در مرحله حاد میباشد.

در استفراغ های تاخیری توصیه میشود: (14)

در صورت بروز استفراغ تاخیری در بیمار، در هر دوره شیمی درمانی با هر رژیم متناسب با شدت استفراغ زایی آن توصیه میشود همان پروتکل پیشگیری (آکوریتم های درمانی فوق الذکر) تا زمانیکه احتمال بروز استفراغ می‌رود (معمولا 2-4 روز پس از خاتمه شیمی درمانی) ادامه یابد، اگرچه که آنتاگونیست های سروتونینی معمولا برای 24 ساعت اول دریافت شیمی درمانی توصیه میشوند. به یاد داشته باشیم که پالونسترون فقط روز اول توصیه میشود (تک دوز) و در صورت وجود استفراغ های تاخیری، ضمن تداوم استفاده از رژیم مرحله حاد، میتوان از لورازپام و/یا H2 بلوکرها هم بهره جست.

- در بالغین، به استفاده از دوزهای دوم پالونسترون در پروتکل های شیمی درمانی چند روزه در مقالات اشاره شده است.

4- اقدامات درمانی در تهوع/استفراغ های ناگهانی یا اپیسودیک یا Breakthrough:

همانطور که قبلا گفته شد، کنترل تهوع/استفراغ در کورس های اول و دوم شیمی درمانی بسیار مهم است و تاثیر بسزایی در جلوگیری از بروز استفراغ های breakthrough دارد. به حملات ناگهانی تهوع و استفراغ چه در فاز حاد و چه تاخیری که به رژیم های استاندارد پیشگیرانه جواب نداده باشد و ناشی از پاتولوژی دیگری نباشد، استفراغ breakthrough گفته میشود. بر اساس سیستم اسکورینگ یا نمره دهی WHO، تهوع/استفراغ به 5 گروه با دامنه ای از عدم وجود هرگونه علامت تا بیش از 6 اپیسود تهوع و استفراغ و تا استفراغ های مخاطره آمیز و حتی منجر به مرگ تقسیم میشوند (4).

در تهوع/استفراغ های ناگهانی breakthrough توصیه میشود: (4, 6)

- در کودکانی که تحت پروفیلاکسی مرحله حاد برای داروهای با ریسک استفراغ بسیار پایین (minimal)، پایین (low) و متوسط (moderate) بوده اند، ولی کماکان دچار حمله های اپیسودیک استفراغ میشوند، توصیه میشود رژیم پروفیلاکسی به یک درجه بالاتر ارتقاء یابد و رژیم مربوط به داروی شدیدتر از خودش را دریافت نماید (6). (توصیه چندان قوی نمیشود و اثرات آن ثابت شده نیست).
- در کودکانی که پروفیلاکسی متناسب با داروهای با ریسک استفراغ بالا را دریافت کرده اند، توصیه به اضافه کردن olanzapine میشود. دوز olanzapine 0.10 میلیگرم/کیلوگرم، خوراکی (ماکزیمم 10 میلیگرم/دوز) یکبار در روز میباشد که بر اساس مطالعه ای در بالغین، میتوان تا 3 روز نیز در موارد مقاوم ادامه داد (15). الانزپین در کودکانی که در دوره فعلی شیمی درمانی دچار استفراغهای شدید و غیرقابل کنترل شده اند یا سابقه استفراغ های مقاوم در دوره های قبلی شیمی درمانی را میدهند، توصیه میشود (16). اگرچه هنوز دوز اپتیمم الانزپین و میزان کارایی و ایمنی آن در اطفال جای بررسی دارد.
- در کودکانی که پروفیلاکسی متناسب با داروهای با ریسک استفراغ بالا را دریافت کرده اند و نمیتوانند olanzapine دریافت کنند یا دارو در دسترس نمیشود، توصیه به استفاده از methotrimeprazine یا metoclopramide در بچه

های بالای یکسال میشود. دوز متوکلوپرامید: 1 میلیگرم/کیلوگرم/دوز، وریدی، قبل از شیمی درمانی و سپس 0.375 میلیگرم/کیلوگرم/دوز، خوراکی هر 6 ساعت میباشد. در صورت استفاده از متوکلوپرامید، جهت جلوگیری از عوارض اکستراپیرامیدال آن میتوان از مصرف همزمان دیفن هیدرامین نیز کمک گرفت که خود نیز تا حدی اثرات ضد استفراغ دارد. دوز دیفن هیدرامین در درمان عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از متوکلوپرامید، 1-2 mg/kg تا ماکزیمم 50 میلیگرم وریدی/عضلانی است. مطالعات نشان داده که الانزپین به متوکلوپرامید در درمان استفراغ های اپیسودیک و مقاوم کارایی بیشتری دارد. خواب آلودگی و هیپرگلیسمی از عوارض الانزپین میباشد که باید در نظر گرفته شوند.

5- اقدامات درمانی در استفراغهای مقاوم Refractory:

بیمارانی که در دوره های قبلی شیمی درمانی دچار استفراغ های breakthrough شده اند، در دوره های شیمی درمانی بعدی علیرغم دریافت رژیم استاندارد پروفیلاکسی ضد استفراغ، در معرض و ریسک بالای استفراغ های مقاوم در دوره های شیمی درمانی بعدی میباشد.

در تهاوع/استفراغ های مقاوم توصیه میشود: (6)

- در کودکانی که تجربه استفراغ های کنترل نشده را در دوره های قبل داشته اند و در حال حاضر تحت پروفیلاکسی مرحله حاد برای داروهای با ریسک استفراغ بسیار پایین (minimal)، پایین (low) و متوسط (moderate) میباشد، توصیه میشود: رژیم پروفیلاکسی به یک درجه بالاتر ارتقاء یابد و رژیم مربوط به داروی شدیدتر از خودشان را دریافت نمایند.
- در کودکانی که در حال حاضر پروفیلاکسی استفراغ حاد برای داروهای با ریسک بالای (high) استفراغ را دریافت میکنند و در دوره های قبلی دچار استفراغ های breakthrough شده اند، توصیه میشود: گرانیسترون و اندانسترون تبدیل به پالونوسترون شود. پالونوسترون تاییدیه FDA در اطفال را دارد و با دوز واحد 0.02 میلیگرم/کیلوگرم استفاده میشود. در مراکز که به Palonosetron دسترسی ندارند، توصیه میشود گرانیسترون به اندانسترون تغییر یابد. دلیل آن این است که نشان داده شده برخی افراد از نظر ژنتیکی در آنزیم های متابولیزه کننده اندانسترون مشکل دارند و به اندانسترون پاسخ خوبی نمی دهند.
- اگر علیرغم تمام توصیه های بالا، همچنان استفراغ مقاوم وجود داشته باشد و بیمار بدلیل احتمال تداخل با داروهای شیمی درمانی یا هر دلیل دیگری aprepitant دریافت نکرده باشد: توصیه میشود aprepitant به رژیم پروفیلاکسی ضد استفراغ بیمار اضافه شود.
- در صورت تداوم استفراغ ها علیرغم بکارگیری تمام روش های بالا توصیه میشود: داروهایی که در درمان استفراغ breakthrough در کورس های شیمی درمانی قبلی موفق بوده اند مثل olanzapine و یا metoclopramide تجویز شوند. کلا در استفراغ های پیشرونده یا ناگهانی (breakthrough)، توصیه میشود از سایر داروهای که در پروتکل استاندارد ضد استفراغ بیمار قرار نداشته است، برای کنترل استفراغ کمک گرفته شود.

در نهایت توصیه میشود روش هایی چون تحریک منطقه ای درمچ دست به روش طب سوزنی یا electroacupuncture بکار گرفته شود که البته این توصیه ها از قدرت بالایی برخوردار نمیباشند.

جهت جمع بندی خلاصه در تصمیم گیری دراستفراغ های مقاوم (refractory) و/یا ناگهانی و اپیسودیک (breakthrough) به الگوریتم شکل-3 مراجعه کنید:

گام اول:

- 1- اطمینان از تجویز صحیح رژیم پروفیلاکسی ضد استفراغ.
- 2- بررسی بالینی / پاراکلینیک و رد هر گونه بیماری زمینه ای که منجر به بروز استفراغ مقاوم میشود (عفونتها یا خونریزی سیستم اعصاب مرکزی، مشکلات گوارشی، اختلالات بیوشیمیایی و متابولیک و ...)
- 3- افزایش دوز اندانسترون به 0.45 میلیگرم/کیلوگرم یا ماکزیمم 16 میلیگرم/مترمربع/ تک دوز روزانه تا حداکثر 24 میلی گرم.

گام دوم:

- 1- ادامه رژیم پروفیلاکسی ضد استفراغ متناسب با شدت استفراغ زایی دارو (شکل 2, 1) به مدت 2-4 روز
- 2- افزودن لورازپام خوراکی یا وریدی در صورت لزوم به رژیم پروفیلاکسی

گام سوم:

افزودن داروهای زیر به رژیم پروفیلاکسی به اضافه لورازپام در صورت لزوم و در دسترس بودن:

درمان های جدید ضد استفراغ

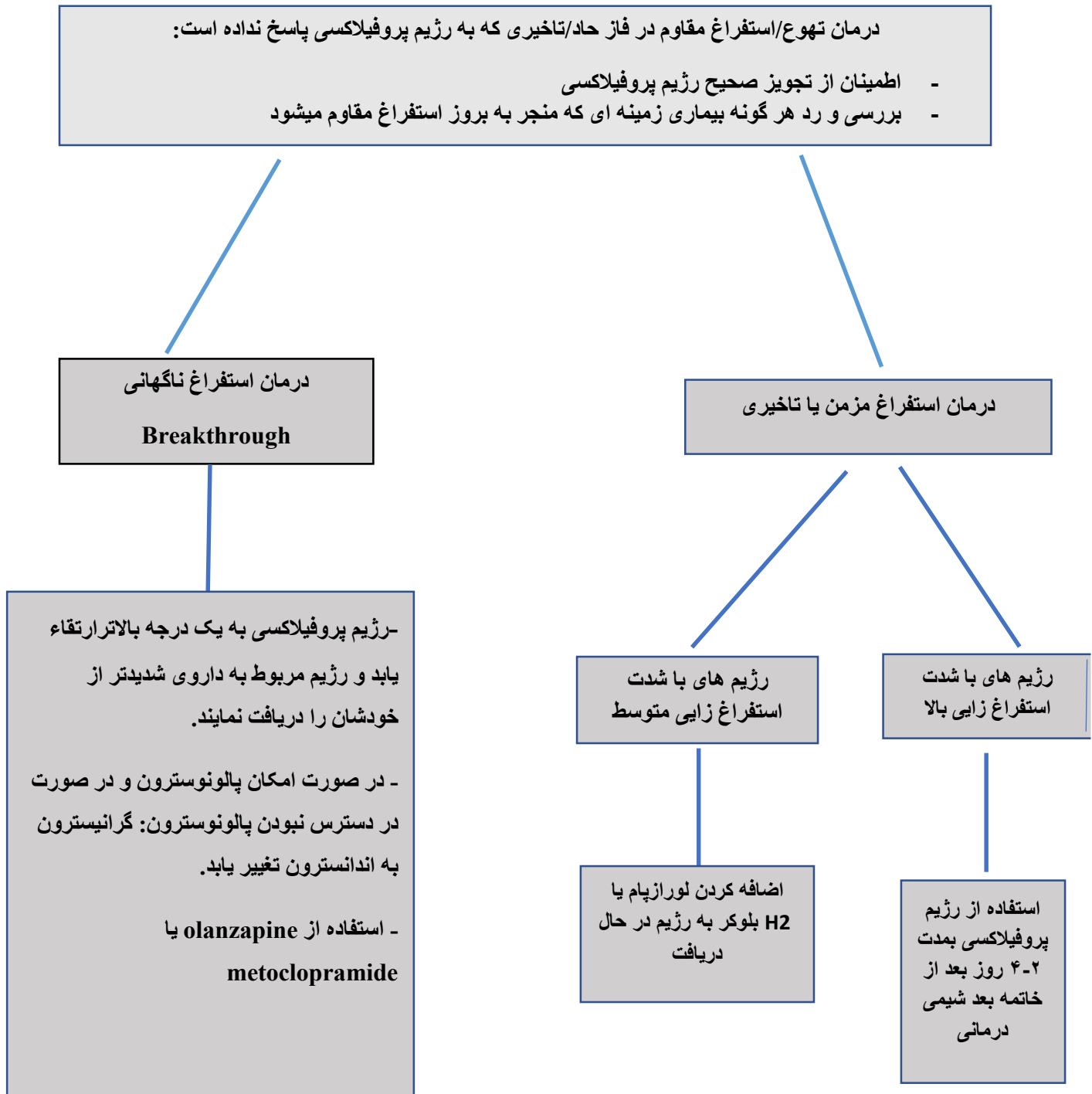
از خانواده آنتاگونیست های نوروکینین، فوساپرپیتانت (Fosaprepitant) نیز در سالهای اخیر در بعضی مطالعات در اطفال استفاده شده است (5, 8, 17). ولی هنوز تایید شده نیست.

رولاپیتانت (Rolapitant) نیز یک نوع طولانی الاثر مهار کننده نوروکینین میباشد که وارد بازار دارویی شده است ولی در اطفال توصیه ای برای مصرف آنها وجود ندارد.

نوع پیوسته-ر هش گرانیسترون به شکل چسب پوستی وجود دارد که غالباً در پروتکل های بزرگسالان وارد شده است. همچنین نوع (extended release) گرانیسترون به صورت تزریقی در مطالعات اشاره شده است (13).

*** نکات مورد سوال و همچنان مطرح در پیشگیری و درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی در اطفال: دوزهای تکرارشونده و بعدی اپرپیتانت و پالونوسترون در رژیم های چند روزه شیمی درمانی میباشد.

شکل-3: الگوریتم درمان تهوع/استفراغ مقاوم در فاز حاد/تاخیری و/یا استفراغ ناگهانی

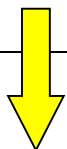


جدول-1 : خلاصه طبقه بندی شدت و درمان تهوع استفراغ ناشی از رادیوتراپی

میزان ریسک ایجاد تهوع و استفراغ	نواحی که تحت رادیوتراپی قرار گرفته است	رژیم مناسب ضد استفراغ
بالا (< ۹۰٪)	Total body or total nodal irradiation	Prophylaxis with 5-HT3antagonist + dexamethasone
متوسط (۶۰-۹۰٪)	Total abdomen ,half body or upper body irradiation	Prophylaxis with 5-HT3antagonist ± dexamethasone
کم (۳۰-۶۰٪)	Cranial , craniospinal ,head &neck, lower thorax or pelvis	Prophylaxis with 5-HT3antagonist
بسیار کم (> ۳۰٪)	Extremities or breast	Rescue with metoclopramide or 5-HT3antagonist

جدول-2 : ارزیابی اولیه بیمار در اورژانس یا درمانگاه و یا تلفنی توسط پرستار مسنول

درجه ۳	درجه ۲	درجه ۱	
کاملاً فعالیت عادی را کنار گذاشته و ضعف و بیحالی و یا تحریک پذیری و بیقراری دارد	گاهی بیقراری و تحریک پذیری و ضعف دارد	عادی- بدون بیقراری و تحریک پذیری- بدون بیحالی و ضعف	تاثیر تهوع و استفراغ بر فعالیت روزانه کودک و بازی وی چگونه است؟
> ۶	۳-۵	کمتر از ۲	کودک شما چند بار در روز استفراغ می کند یا عقی می زند؟
خیر	بله ولی کمتر از همیشه	بله	آیا کودک در ۲۴ ساعت گذشته توانسته غذا بخورد؟
توانایی نوشیدن ندارد و به سختی می نوشد	با ولع می نوشد ولی استفراغ میکند	بله به راحتی مینوشد و استفراغ نمیکند	آیا کودک قادر به نوشیدن مایعات است؟
بله		خیر	آیا کودک خواب الودگی و یا کاهش سطح هوشیاری دارد؟
بله		خیر	آیا چشمهای کودک گودافتاده و یا دچار فرورفتگی شده است؟
دایماً بیقرار و تحریک پذیر است	گاهی اوقات	خیر	آیا کودک بیقرار و تحریک پذیر است؟
بله		خیر	آیا خون و یا ذراتی مشابه دانه های قهوه در استفراغ کودک به چشم می خورد؟
خیر		بله	آیا کودک شما هنگام گریه اشک دارد؟
بله		خیر	آیا دهان و دیگر غشاهای مخاطی بدن کودک شما خشک است؟
کاهش دفعات و حجم ادرار	ادرار پررنگ شده اما دفعات آن فرق چندانی نکرده	مثل قبل است	حجم یا دفعات ادرار کودک شما نسبت به قبل چگونه است؟
بله، از دهان بیمار به جلو پرتاب میشود		خیر، تنها از دهان بیمار بیرون میریزد	وقتی کودک استفراغ می کند، آیا با فشار و جهنده است؟
بله		خیر	آیا علامت همراه دیگری (تب، زخم دهانی و درد شکمی) وجود دارد؟
بدتر شده	تغییری نکرده	بهبتر شده	سیر بهبودی کودک تان از زمان بروز استفراغ تا الان چگونه بوده است؟
استفراغ پیشرونده و مقاوم	طی ۲۴ ساعت اول شیمی درمانی شروع شده و یا تا چندین روز بعد همینطور ادامه داشته است	از قبل از شیمی درمانی شروع شده است	زمان بروز تهوع/استفراغ و روند و سیر آن چگونه میباشد؟
			آیا بیمار داروهای پروبیلاکتیک تجویز شده را به درستی مصرف می کند؟



**آموزش، مصرف صحیح داروها + حمایت و پیگیری تلفنی: ۱بار در هفته ۲بار در هفته

**آموزش، مصرف صحیح داروها + ویزیت حضوری تیم مراقبت در منزل مراجعه به سنا ما اگا

مراجعه به اورژانس بیمارستان مفید مراجعه به سایر

توضیح: در صورت گزارش هر یک از مشخصات با شدت بالاتر اقدامات مرتبط با همان درجه اقدام گردد

مطلب زیر نیز به اختصار در آخرین چاپ کتاب انکولوژی کودکان آمده است که قسمتی از آن جهت خانواده ها نیز مفید میباشد (18).

ارزیابی تهوع و استفراغ

قبل از اولین کورس شیمی درمانی

- تجربه قبلی تهوع/استفراغ ناشی از حرکت دروسایل نقلیه یا به هر دلیل دیگر
- وجود اضطراب
- حساسیت به انواع بو

طی هر کورس شیمی درمانی

- نوع و مدت شیمی درمانی
- سابقه قبلی تهوع/استفراغ
- وجود اضطراب در بیمار
- اگر بیمار قبلاً درمان دریافت کرده باشد، درمان چگونه تحمل شده بود و چه دارویی در بروز علائم نقش داشته است.
- رژیم ضد استفراغ ارجح
- رژیم ضد استفراغی که بیمار آن را برای کنترل تهوع/استفراغ ترجیح میدهد.
- مداخلاتی که سبب کاهش علائم میشود: آیا بیمار از تکنیک هایی مثل رلاکس شدن و یا بیوفیدبک، استفاده میکند.

استراتژی هایی جهت پیشگیری یا کاهش تهوع/ استفراغ

- غذا سرد یا در درجه حرارت اتاق صرف شود.
- غذاهای با بو و رایحه قوی مصرف نشود.
- بعد از استفراغ، آب جرعه جرعه مصرف شود.
- در طی روز غذای سبک و سهل الهضم مثل نان تست و بیسکویت میل شود.
- از مصرف غذاهای سرخ شده و چرب، شدیداً شیرین، تند و داغ و با عطر زیاد پرهیز شود.
- بهداشت دهان حفظ شود و دهان با آب لیمو شسته شود.
- پرهیز از خوردن و آشامیدن ۱-۲ ساعت قبل و بعد از شیمی درمانی
- استفاده از روش هایی که حواس بچه را از شیمی درمانی تا حد امکان منحرف کند مثل: موزیک، تلویزیون، تماشای کلیپ های آرام بخش، بازی های کامپیوتری و خواندن کتاب قبل و طی شیمی درمانی
- انجام بعضی ورزش ها در صورت امکان

استراتژی هایی جهت بهبود بی اشتهایی

- ارزیابی میزان از دست رفتن اشتها، استفراغ، اسهال و عوارض داروها
- شناخت ریسک فاکتورهای مستعدکننده سوء تغذیه
- سرطان پیشرفته: نوروبلاستوما، ویلمز، یوبینگ، رابدومیوسارکوما

- لوکمی با پیش آگهی بد، لوکمی عودکننده، مدولوبلاستوما و دیگر تومورهای مغزی
- پیوند سلولهای بنیادی
- توجه به اینکه بعضی مواقع ممکنست افزایش وزن طی درمان بدخیمی پیش آید. برای مثال: مصرف استروئید، بیحرکتی، اختلالات الکتریکی و احتیاس مایعات.
- وزن کودک دقیقا مونیتور شود. در صورت وزن زیر صدک ۱۰ یا کاهش وزن بیش از ۱۰٪ با متخصص تغذیه مشورت شود.

توصیه به والدین جهت تهوع، استفراغ و بی اشتها

- بچه را وادار به خوردن نکنید.
- مطابق میل کودک غذا داده شود.
- دلایل نیاز به تغذیه خوب را توضیح دهید.
- ۶ وعده غذا در روز داده شود: ۳ بار غذای اصلی و ۳ وعده میان وعده
- کودک را به اتمام غذایی که میخورد تشویق کنید.
- ارزش غذایی و کالری غذا را با اضافه کردن کره و انواع سس و یا استفاده از مرغ سرخ کرده بجای پخته افزایش دهید.

References:

1. Gupta K, Walton R, Kataria S. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer treatment and research communications*. 2021;26:100278.
2. Cohen L, De Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Supportive care in cancer*. 2007;15(5):497-503.
3. Tajeja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. *Postgraduate Medical Journal*. 2016;92(1083):34-40.
4. Ruggiero A, Rizzo D, Catalano M, Coccia P, Triarico S, Attiná G. Acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer: Still waiting for a common consensus on treatment. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(6):2149-56.
5. Patel P, Robinson PD, Devine KA, Positano K, Cohen M, Gibson P, et al. Prevention and treatment of anticipatory chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell recipients: Clinical practice guideline update. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(5):e28947.
6. Flank J, Robinson PD, Holdsworth M, Phillips R, Portwine C, Gibson P, et al. Guideline for the treatment of breakthrough and the prevention of refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(7):1144-51.
7. Paw Cho Sing E, Robinson PD, Flank J, Holdsworth M, Thackray J, Freedman J, et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: a clinical practice guideline. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(5):e27646.
8. Yoo S. Guidelines on Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Pediatric Cancer Patients. 2021.
9. Sherani F, Boston C, Mba N. Latest update on prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients. *Current oncology reports*. 2019;21(10):1-9.
10. Dupuis LL, Robinson PD, Boodhan S, Holdsworth M, Portwine C, Gibson P, et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(8):1506-12.
11. Patel P, Robinson PD, Thackray J, Flank J, Holdsworth MT, Gibson P, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: a focused update. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(10):e26542.
12. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(7):1073-82.
13. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3240-61.
14. Ettinger DS, Armstrong DK, Barbour S, Berger MJ, Bierman PJ, Bradbury B, et al. Antiemesis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(4):456-85.
15. 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. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(6):1655-63.
16. Flank J, Thackray J, Nielson D, August A, Schechter T, Alexander S, et al. Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in children: A retrospective, multi-center review. *Pediatric Blood & Cancer*. 2015;62(3):496-501.
17. Saito Y, Kumamoto T, Arima T, Shirakawa N, Ishimaru S, Sonoda T, et al. Evaluation of aprepitant and fosaprepitant in pediatric patients. *Pediatrics International*. 2019;61(3):235-9.
18. Susan M. Blaney, L.J.H., Peter C. Adamson. *Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology*, 8th edition ed. Vol. 2. 2021 Wolters Kluwer. 3859.