

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) atau mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi merupakan salah satu dari efek-efek samping yang menyulitkan dan paling banyak dialami pada pasien yang mendapat terapi antikanker (Razvi *et al.*, 2019; Naito *et al.*, 2020; Escobar Álvarez *et al.*, 2021). CINV memberikan efek mendalam terhadap kondisi fisik dan psikologis pasien kanker yang tidak hanya memengaruhi klinisi dalam menentukan rejimen kemoterapi, namun juga menyebabkan penurunan kemampuan pasien dalam menjalani aktivitas harian dan kualitas hidup pasien, sehingga rentan terjadi penolakan terhadap kemoterapi (Eliassen *et al.*, 2020; Quinn *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2021).

Jika tidak diatasi, CINV dapat memengaruhi sekitar 60-80% pasien kanker dan menimbulkan komplikasi lebih lanjut, seperti dehidrasi, malnutrisi, dan ketidakseimbangan elektrolit (Natale, 2018). Oleh karena itu, pemantauan CINV menjadi penting dilakukan karena pencegahan sejak awal kemoterapi menurunkan risiko mual dan muntah pada siklus-siklus kemoterapi berikutnya dan secara tidak langsung meningkatkan kelangsungan hidup. Berdasarkan tingkat emetogenisitasnya, kemoterapi yang menimbulkan >90% kejadian muntah tergolong dalam *highly emetogenic chemotherapy* (HEC), seperti kombinasi golongan antrasiklin dengan siklofosfamid (AC), dan kemoterapi berbasis platinum

yang digunakan pada banyak rejimen kemoterapi kanker payudara (*Provincial Health Services Authority*, 2022).

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak diderita pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan GLOBOCAN 2020, jumlah penderita kanker payudara dari semua jenis kanker mencapai 2,26 juta jiwa (11,7%) dan di Indonesia mencapai 65,8 ribu jiwa (16,6%) (*International Agency for Research on Cancer*, 2020). Kombinasi antrasiklin dengan siklofosfamid (AC) telah umum digunakan untuk kanker payudara sebagai kemoterapi neo-adjuvan, kemoterapi adjuvan, atau kemoterapi metastatik/ berulang (Poole *et al.*, 2006). Kemoterapi AC diklasifikasikan sebagai *highly emetogenic chemotherapy* (HEC) menurut beberapa pedoman praktik klinis untuk antiemetika, termasuk *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Basch *et al.*, 2011), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (*National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), 2021), *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC)/ *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Roila *et al.*, 2016), dan *Japanese Society of Clinical Oncology* (JSCO) (Takeuchi *et al.*, 2016).

Pedoman merekomendasikan penggunaan rejimen antiemetika dengan tiga obat untuk pencegahan CINV yang terkait HEC, yaitu antagonis reseptor neurokinin-1 (NK-1), deksametason, dan antagonis reseptor 5-hidroksitriptamin 3 (5-HT₃) diberikan pada hari pertama, kombinasi antagonis reseptor NK-1 dan deksametason diberikan pada hari kedua dan ketiga, dan deksametason diberikan pada hari keempat (Nawa-Nishigaki *et al.*, 2018).

Suatu tinjauan sistematis menemukan faktor-faktor risiko bermakna mual dan muntah pasca kemoterapi, di antaranya adalah riwayat mual/ muntah, jenis kelamin

perempuan, ekspektasi terhadap CINV, usia muda, kecemasan, riwayat *morning sickness*, dan asupan alkohol rendah (Mosa *et al.*, 2020). Di Indonesia, pencegahan yang kurang adekuat terhadap mual dan muntah pasca kemoterapi memberikan pengaruh negatif pada kualitas hidup pasien kanker. Penelitian oleh Perwitasari *et al* pada pasien kanker ginekologi di Indonesia menunjukkan bahwa hal ini dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, kerentanan individual, serta dapat mengindikasikan bahwa pasien memiliki kualitas hidup rendah dan mengalami gejala lebih parah yang dikaitkan dengan terapi suboptimal terhadap mual dan muntah. Selain itu, pasien kanker di Indonesia memiliki kendala finansial yang lebih besar dibandingkan negara-negara Eropa (Perwitasari *et al.*, 2012).

Sebaliknya, studi *Pan Australasia ChemoTherapy Induced Emesis* (PrACTICE) yang merupakan studi deskriptif prospektif melaporkan beban emesis dan pola praktik manajemen di enam negara di Asia Tenggara (Cina, India, Singapura, Korea Selatan, Taiwan), dan Australia. Kontrol keseluruhan muntah di keenam negara tersebut lebih tinggi dari studi Eropa untuk HEC dan MEC, namun sebaliknya lebih rendah pada kontrol mual (Aapro *et al.*, 2012).

CINV diklasifikasikan menjadi lima berdasarkan waktu terjadinya, yaitu akut (dalam 24 jam), tertunda (antara 24-120 jam), antisipatif (sebelum terapi sebagai respon terhadap mual dan muntah yang dialami pada siklus sebelumnya), *breakthrough* (terjadi meskipun telah diberikan terapi yang adekuat), dan refrakter (terjadi berulang pada siklus kemoterapi berikutnya, tidak termasuk CINV antisipatif) (Navari dan Aapro, 2016; Adel, 2017). Pemberian antiemetika sebagai pencegahan CINV direkomendasikan pada berbagai penatalaksanaan internasional berdasarkan emetogenisitas spesifik dari masing-masing kemoterapi. Klasifikasi

kemoterapi sendiri berdasarkan tingkat emetogenisitasnya terbagi menjadi empat, yaitu *highly emetogenic chemotherapy* (HEC), *moderately emetogenic chemotherapy* (MEC), *low emetogenic chemotherapy* (LEC), dan *minimally emetogenic chemotherapy*. Tanpa pemberian antiemetika, HEC dan MEC berisiko menyebabkan >90% dan >30-90% frekuensi emesis berturut-turut, sedangkan pada *low* dan *minimally emetogenic chemotherapy* berisiko menyebabkan 10-30% dan <10% frekuensi emesis berturut-turut (*National Comprehensive Cancer Network*, 2021).

Antiemetika untuk mengatasi CINV dengan mekanisme kerja yang berbeda telah banyak dikembangkan dan sebagian besar diberikan sebagai pencegahan. Terdapat empat golongan obat dengan sifat antiemetika dan antimual yang direkomendasikan dan paling umum digunakan saat ini, yaitu antagonis reseptor 5-HT₃, antagonis reseptor NK-1, kortikosteroid, dan antipsikotik olanzapine (Herrstedt *et al.*, 2017; Gupta, Walton dan Kataria, 2021; *National Comprehensive Cancer Network*, 2021). Antagonis reseptor 5-HT₃ yang banyak tersedia, yaitu ondansetron, granisetron, dolasetron, dan palonosetron. Tidak ada bukti yang menjelaskan terkait keunggulan antar antagonis reseptor 5-HT₃, sehingga klinisi perlu mempertimbangkan beberapa faktor, termasuk emetogenisitas kemoterapi, rute pemberian antiemetika, kelayakan dan biaya tertanggung pasien, serta respon individu terhadap terapi (Gupta, Walton dan Kataria, 2021).

Antagonis reseptor NK-1 bekerja secara perifer dan sentral dengan mengikat substansi P pada reseptor NK-1. Antagonis reseptor NK-1 yang beredar di Amerika Serikat di antaranya aprepitan, fosaprepitan, dan rolapitan. Obat-obat tersebut umumnya digunakan secara kombinasi dengan antagonis reseptor 5-HT₃ dan

deksametason. Namun, golongan antagonis reseptor NK-1 tidak beredar di Indonesia (Adel, 2017; Gupta, Walton dan Kataria, 2021).

Kortikosteroid telah digunakan pada CINV selama beberapa dekade dan merupakan terapi utama, baik pada mual dan muntah akut maupun tertunda (Shankar *et al.*, 2015; Adel, 2017). Deksametason merupakan antiemetika terpilih pada CINV, namun mekanisme kerjanya sebagai antiemetika belum diketahui secara pasti. Deksametason diduga bekerja langsung pada *nucleus tractus solitarius* (NTS) dan berinteraksi dengan reseptor serotonin dan neurokinin, sehingga memberikan efek *booster* pada antiemetika lain. Sementara itu, belum ada studi lain yang membandingkan efektivitas antar kortikosteroid terhadap CINV (Shankar *et al.*, 2015; Adel, 2017; Gupta, Walton dan Kataria, 2021).

Olanzapin, yang merupakan antipsikotik atipikal, bekerja dengan memblokir neurotransmisi dopaminergik dan serotoninergik (Roila *et al.*, 2016). Olanzapin telah terbukti efektif pada CINV akut, tertunda, dan *breakthrough* (Shankar *et al.*, 2015; Adel, 2017). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa olanzapin yang dikombinasi dengan antagonis reseptor 5-HT₃ dan deksametason efektif terhadap CINV akut dan tertunda (Gupta, Walton dan Kataria, 2021). Namun demikian, penggunaan olanzapin memberikan risiko efek samping gejala ekstrapiramidal dan efek samping lain, seperti sakit kepala, mulut kering, hiperglikemia, dan diare (Navari dan Aapro, 2016; Adel, 2017).

Patofisiologi CINV menunjukkan bahwa dopamin, serotonin dan substansi P dianggap sebagai neurotransmitter utama yang terlibat. Oleh karenanya, secara farmakologi, mual dan muntah dapat diatasi dengan obat yang memblokir reseptor neurotransmitter ini, seperti antagonis reseptor dopamin, antagonis reseptor

5-hidroksitriptamin 3 dan antagonis reseptor neurokinin 1 (NK1). Pengenalan antagonis reseptor 5-HT₃ merupakan langkah penting dalam pencegahan dan pengobatan CINV. Penggunaan obat ini pada pasien dengan HEC memberikan kontrol CINV 60-75% dan kombinasi dengan kortikosteroid meningkatkan kontrol menjadi 75-85% (Herrstedt, 1997; Blower, 2002; Ho dan Gan, 2006). Saat ini, penggunaan antagonis NK-1, antagonis reseptor 5-HT₃ dan deksametason dapat meningkatkan proteksi emesis akut 10-15% pada pasien kanker. Meskipun terdapat kemajuan signifikan dalam pengobatan dan pencegahan CINV, namun masih 20% pasien tidak dapat diobati secara memadai (Perwitasari, 2012).

Sebagian besar pasien yang mendapat kemoterapi masih mengalami mual dan muntah meskipun telah dilakukan upaya untuk mengoptimalkan terapi antiemetika (Dranitsaris *et al.*, 2017). Variasi antar individu dalam memberikan respons antiemetika terkait dengan karakteristik pasien. Pada beberapa penelitian, pasien dengan siklus kemoterapi kurang dari tiga memiliki risiko CINV yang lebih tinggi (Dranitsaris *et al.*, 2009; Petrella *et al.*, 2009). Hasil serupa dilaporkan bahwa pasien yang menjalani kemoterapi siklus pertama memiliki risiko CINV yang lebih tinggi (Molassiotis, Stamataki dan Kontopantelis, 2013; Dranitsaris *et al.*, 2017). Selain karakteristik pasien, variasi antar individu dalam memberikan respons juga terkait dengan karakteristik terapi (Perwitasari, 2012).

Karena terdapat beberapa rejimen kemoterapi berbasis *highly emetogenic chemotherapy* pada kanker payudara, maka penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan kejadian mual muntah akut dan tertunda dengan penggunaan antiemetika pada pasien kanker payudara dengan berbagai rejimen kemoterapi. Hasil penelitian berupa kejadian mual dan muntah akut dan tertunda akan dikategorikan menurut

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events v5.0 (NCI CTCAE v5.0) dan parameter *complete control* dengan kriteria tidak ada mual bermakna, tidak muntah, dan tidak menggunakan *rescue medication*. Selain itu, pada penelitian ini juga akan dianalisis hubungan antara siklus kemoterapi dengan efek samping mual muntah pada pasien kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan kejadian mual muntah akut dan tertunda dengan penggunaan antiemetika pada pasien kanker payudara dengan berbagai rejimen kemoterapi di RS Universitas Airlangga.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kejadian mual muntah akut dan tertunda dengan penggunaan antiemetika pada pasien kanker payudara dengan berbagai rejimen kemoterapi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kejadian mual akut dan tertunda antar rejimen kemoterapi pada pasien kanker payudara dengan penilaian berdasarkan NCI CTCAE v5.0.
2. Menganalisis perbedaan kejadian muntah akut dan tertunda antar rejimen kemoterapi pada pasien kanker payudara dengan penilaian berdasarkan NCI CTCAE v5.0

3. Menganalisis kejadian mual dan muntah pada masing-masing rejimen dengan parameter *complete control* (tidak ada mual signifikan, tidak muntah, tidak menggunakan *rescue medication*).
4. Menganalisis hubungan antara siklus kemoterapi dengan keparahan mual dan muntah pada masing-masing rejimen kemoterapi berdasarkan wawancara pasien.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi perbedaan kejadian mual muntah akut dan tertunda antar rejimen kemoterapi pada pasien kanker payudara untuk optimalisasi terapi antiemetika berdasarkan rejimen kemoterapi.
2. Memberikan informasi hubungan siklus kemoterapi dengan efek samping mual muntah akut dan tertunda untuk optimalisasi terapi antiemetika pada masing-masing siklus kemoterapi.
3. Meningkatkan kolaborasi interprofesi yang baik sehingga menurunkan angka mortalitas dan komplikasi, serta mengurangi biaya perawatan, meningkatkan kepuasan pasien dan tim profesi kesehatan,
4. Menunjukkan peran farmasis terkait penggunaan antiemetika pada pasien kanker dalam pembuatan panduan praktik klinis untuk meningkatkan mutu layanan kefarmasian.