

28. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ

Přes významné pokroky v prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení po protinádorových léčích zažívá i dnes tyto potíže více než polovina pacientů při opakované terapii. Moderní antiemetika ze skupiny inhibitorů 5-HT₃ receptorů, pokud nejsou kombinována s dalšími léky, předcházejí vzniku těchto potíží pouze u poloviny nemocných. Jsou účinná v akutní fázi prvních 24 hodin po zahájení léčby, ale mají nižší účinnost v opožděné fázi.

Efektivní antiemetická profylaxe by dnes měla být podávána podle standardních postupů, které mají velmi silné vědecké doklady o účinnosti, založené na výsledcích velkých klinických studií. Přesto v reálné praxi dostává antiemetika podle platných standardů pouze asi polovina nemocných, i když je prokázáno, že při respektování guidelines je výskyt nevolnosti a zvracení signifikantně nižší. Navíc je třeba brát do úvahy skutečnost, že při srovnávání s výsledky klinických studií jsou podmínky v běžné klinické praxi zpravidla horší, zejména proto, že nemocní jsou více předléčení.

Principy efektivní profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

- nevolnost a zvracení po protinádorové léčbě jsou nemocnými vnímány jako obávané stresující potíže,
- cílem je prevence nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již vzniklých potíží,
- účinnost antiemetik je vyšší při preventivním než při léčebném podání,
- riziko nevolnosti a zvracení trvá ještě 2–4 dny po skončení emetogenní chemoterapie,
- opožděné zvracení je častější u nemocných, kteří prodělali zvracení akutní,
- prodělaná nevolnost či zvracení po chemoterapii mohou být zdrojem anticipačního zvracení,
- při opakovaných cyklech chemoterapie potíže spíše narůstají,
- nevolnost je častější než zvracení a je hůře ovlivnitelná,
- lékaři i zdravotní sestry mají tendenci podhodnocovat skutečný výskyt nevolnosti a zvracení,
- reálný výskyt a závažnost potíží nelze hodnotit podle dojmu, který vzniká první den chemoterapie,
- nemocný může v době po podání protinádorových léků zvracet i z jiných důvodů.

Typy nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě

Typ zvracení	Charakteristika
Akutní	do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby
Opožděné	za 24–120 hod. (den 2–5, výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby)
Anticipační	před zahájením dalšího cyklu léčby
Průlomové	vzniká přes optimální antiemetickou profylaxi
Refrakterní	přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě

Emetogenita protinádorové léčby závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků a na individuálních rizikových faktorech konkrétního pacienta.

Klasifikace cytotoxických léků podle stupně emetogenity se poněkud liší podle různých zdrojů, prodělává určitý vývoj v čase a nemusí proto být definitivní. V našich podmínkách preferujeme společná guidelines mezinárodní a evropská, vypracovaná odbornými společnostmi MASCC a ESMO s poslední aktualizací v roce 2013, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN. Z pohledu praxe je určitým nedostatkem všech doporučení poněkud nekonsistentní vymezení emetogenity léků podle jejich dávky a také velmi široká kategorie střední emetogenity (pravděpodobnost zvracení bez profylaxe u 30–90 % léčených).

Perorální léky do českých doporučení zatím nezařazujeme, protože míra nejednotnosti v jejich rozdělení i doporučeném antiemetickém postupu je dosud velká.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2013, doplněno podle klasifikace NCCN 2014

Vysoká (riziko emeze > 90 %)	Střední (30–90 %)	Nízká (10–30 %)	Minimální (< 10 %)
cisplatina	karboplatina	cytarabin < 1000 mg/m ²	cytarabin < 100 mg/m ²
cyklofosfamid > 1,5g/m ²	oxaliplatina	metotrexat 50–250 mg/m ²	metotrexat < 50 mg/m ²
karmustin > 250 mg/m ²	cyklofosfamid 0,5–1,5g/m ²	mitoxantron	vinkristin
dakarbazin	ifosfamid	doxorubicin liposomal	vinblastin
mechloretoamin	karmustin < 250 mg/m ²	etoposid	vinorelbin
streptozotocin	doxorubicin	gemcitabin	bleomycin
	daunorubicin	kapecitabin	asparagináza
	idarubicin	fluorouracil	decitabin
	epirubicin	mitomycin	fludarabin
	melphalan	topotekan	cladribin
	metotrexat > 250 mg/m ²	thiotepa	nelarabin
	cytarabin > 1000 mg/m ²	paklitaxel	rituximab
	irinotekan	docetaxel	cetuximab
	bendamustin	pentostatin	bortezomib
	clofarabin	pemetrexed	
	azacitidin		
	dactinomycin		

Doplňující komentář

- emetogenita kombinované chemoterapie se řídí nejvíce emetogenním lékem, ale obvykle je vyšší, než u jednotlivých léků,
- kombinace AC (antracyklin + cyklofosfamid) je pro výrazné riziko emeze zejména v opožděné fázi klasifikována na hranici mezi HEC a MEC (pravděpodobnost emeze bez profylaxe 85 %),
- vysoce emetogenní chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC) a středně emetogenní chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy, MEC) je obecně považována za emetogenní léčbu s nutností kombinované antiemetické profylaxe od prvního cyklu chemoterapie,
- v jednotlivých případech může být emetogenita vyšší, než by odpovídalo uvedené klasifikaci,
- při opakovaných cyklech chemoterapie je nutné brát do úvahy toleranci předchozího cyklu,
- emetogenita chemoterapie závisí také na individuálních faktorech nemocného, které jsou v poslední době již zahrnovány do úvahy při rozhodování o antiemetické kombinaci léků.

Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

Zvýšení rizika	Nižší riziko
mladý pacient < 50 roků	starší pacient
žena	muž
dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)	pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden
zvracení po předchozích cyklech léčby	
anxiózní pacient	
pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie	

Přehled dávkování antimetik

Generický název léku	Jednotlivá dávka		
	perorálně mg	intravenózně mg	Režim nebo interval podání hod.
ondansetron	8–16	8–16	12–24
granisetron	2	1	24
palonosetron	0,5	0,25	120 (48)
aprepitant	125 (den 1), 80 (den 2 a 3)		3 denní režim
fosaprepitant		150	1 denní režim
palonosetron/netupitant	0,5/300		1 denní režim
dexametazon	4–20	4–20	24
metoklopramid	10–20	10–20	4–6
haloperidol	2	1–2	6
olanzapin	5–10		24

Doplňující komentář

- setronová antiemetika (zejména ve vyšší i.v. dávce) prodlužují QT interval na EKG a mohou vyvolávat závažné arytmie; riziko narůstá u pacientů se srdečním onemocněním, s vrozeným prodloužením QT intervalu a při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval,
- pro riziko závažných arytmií byl vyřazen z používání i.v. dolasetron a snížena maximální jednotlivá i.v. dávka ondansetronu na 16 mg (denní 24 mg),
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžné dostupné síly),
- palonosetron má významně nižší riziko prodloužení QT intervalu než starší setrony,
- ondansetron je i přes krátký poločas plazmatické eliminace podáván v jedné nebo ve dvou denních dávkách,
- biologická dostupnost setronů při perorálním podání je přibližně 60 %, přesto však je antiemetická účinnost ekvivalentní při stejných dávkách i.v. nebo p.o.; příčinou může být vazba na receptory v GIT,
- palonosetron je setronem II. generace s vysokou afinitou k 5-HT₃-receptorům, kde vyvolává internalizaci těchto receptorů s účinkem přetrvávajícím až 5 dnů,
- palonosetron je standardně podáván v jedné dávce na celý cyklus chemoterapie, je však možné i opakované podání např. den 3 a den 5 při 5 denním režimu s cisplatinou,
- aprepitant je podáván ve standardním 3 denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5 denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg),
- aprepitant je středně silným inhibitorem CYP3A4 a proto má potenciál interakcí s léky, které jsou také metabolizovány tímto enzymem; nebyl však prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytotoxických léků,
- aprepitant signifikantně zvyšuje hladiny kortikosteroidů, proto při jejich vzájemné kombinaci je doporučeno snížit obvyklou dávku dexametazonu o 40 %,
- palonosetron/netupitant je fixní kombinace dvou účinných látek v jedné tabletě, inhibitoru 5HT₃-receptorů s inhibitorem NK1-receptorů; obě látky mají dlouhý biologický poločas, takže jedna tableta je podávána pro celý cyklus chemoterapie,
- dávka dexametazonu při profylaxi opožděného zvracení je 8 mg jednou denně nebo rozděleně do dvou dávek a je takto indikována ještě 2–4 dny po skončení emetogenní chemoterapie,
- vzhledem k riziku zvýšení glykémie v odpoledních a večerních hodinách po dopoledním podání dexametazonu je u většiny nemocných po dobu léčby doporučeno omezit jednoduché cukry ve stravě; u špatně kompenzovaných diabetiků je možno snížit dávku dexametazonu na polovinu a zkrátit jeho podávání, pokud je v profylaxi použit palonosetron nebo aprepitant nebo olanzapin,
- atypické antipsychotikum olanzapin (thiobenzodiazepin) působí proti opožděnému zvracení, vedlejším účinkem je sedace.

Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2015

Nová antiemetika aprepitant a palonosetron signifikantně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je podstatně vyšší (u každého z léků orientačně kolem 1500 Kč na jeden cyklus léčby) proti všem starším lékům, včetně setronů I. generace, což ovlivňuje podmínky úhrady zdravotními pojišťovnami.

Aprepitant je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou po dobu 3 dnů jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a inhibitor 5-HT₃ receptorů u pacientů s nauseou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny a při kombinaci cyklofosfamid/antracyklin (AC kombinace), v další linii po selhání léčby setrony.

Palonosetron v tabletě je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou v prevenci nevolnosti a zvracení při středně emetogenní chemoterapii, přičemž má dvojitou výši úhrady. Základní úhrada platí od prvního cyklu chemoterapie, zvýšená úhrada až po selhání léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron).

Palonosetron injekce je hrazen v prevenci nevolnosti a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií (tedy nejen středně emetogenní), také s dvojitou výši úhrady (zvýšená úhrada až po selhání léčby setrony I. generace).

Olanzapin je při předpisu na recept s úhradou pojišťovny vázán na odbornost psychiatra. Pokud je hrazen nemocným, může být předepsán kterýmkoliv lékařem.

Profylaxe zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT ₃ inhibitor (setron)	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. ¹	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
+ NK ₁ inhibitor	aprepitant 125 mg p.o.	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

1) pokud je dexametazon podáván spolu s aprepitantem, je dávka snížena z 20 na 12 mg

Doplňující komentář

- trojkombinace setron + aprepitant + dexametazon je doporučený typ profylaxe od prvního cyklu HEC (i když aprepitant je na recept zatím takto hrazen až po selhání předchozí léčby),
- profylakticky je doporučeno antiemetika podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie,
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- palonosetron je dnes preferovaným setronem nejen u středně, ale i vysoce emetogenní chemoterapie; volba může být ovlivněna individuálními rizikovými faktory nemocného,
- kombinace antiemetik má signifikantně vyšší účinek než podání samotného setronu,
- trojkombinace setron + dexametazon + aprepitant zabraňuje akutnímu zvracení u 90 % léčených, zatímco samotný setron jen u 50 %, setron + dexametazon u 70 %,
- aprepitant signifikantně snižuje výskyt opožděného zvracení i nevolnosti,
- setrony v následujících dnech po skončení chemoterapie již nemají proti opožděnému zvracení vyšší účinek než dexametazon nebo metoklopramid,
- dexametazon se nepřidává, pokud protinádorová léčba obsahuje odpovídající dávku jiného kortikosteroidu,
- alprazolam je u starších a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

Profylaxe zvracení po jednodenní středně emetogenní chemoterapii (MEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT ₃ inhibitor	palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o. nebo ondansetron 16 mg p.o. nebo 8–12 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–3
± NK1 inhibitor	aprepitant 125 mg p.o.	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- palonosetron je ze skupiny inhibitorů 5-HT₃ receptorů upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení (v kombinaci s dexametazonem),
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- při vícedenní emetogenní chemoterapii je prováděna profylaxe akutního zvracení každý den léčby,
- u kombinované chemoterapie je antiemetická kombinace volena podle nejvíce emetogenního léku,
- kombinace dvou středně emetogenních léků, označovaná jako AC (doxorubicin > 50 mg/m², cyklofosfamid > 500 mg/m²), je dnes označována a léčena jako vysoce emetogenní chemoterapie
- trojkombinace s aprepitantem je dnes nově indikována především u žen léčených AC kombinací.

Olanzapinový režim (Guidelines NCCN 2014)

Trojkombováce palonosetronu, dexametazonu a olanzapinu je alternativou profylaxe vysoce emetogenní nebo středně emetogenní chemoterapie (HEC i MEC). Olanzapin je v této kombinaci srovnatelnou náhradou za aprepitant, což je doloženo klinickou studií fáze III. Výhodou tohoto režimu je účinné krytí opožděné fáze olanzapinem i palonosetronem, zkrácené podávání dexametazonu a také minimální riziko prodloužení QT intervalu vzhledem k použití palonosetronu.

Medikace	Jednotlivá dávka a cesta podání	Doba podávání
palonosetron	0,25 mg i.v.	den 1
dexametazon	16 mg i.v.	den 1
olanzapin ¹	5–10 mg p.o.	dny 1–4

¹ olanzapin (Zyprexa) je při předpisu na recept vázán na odbornost psychiatra; ve studii III. fáze byl podáván v denní dávce 10 mg

Antiemetická profylaxe při vysokodávkované chemoterapii před transplantací krvetvorných buněk

- vzhledem k tomu, že v současné době nemáme velké klinické studie s antiemetickou profylaxí u transplantační léčby, neobsahují mezinárodní guidelines potřebná doporučení,
- podle názoru expertů je obvykle doporučována kombinace 5-HT₃ inhibitoru s dexametazonem, podávaným 2–4 dny po skončení chemoterapie; preferovaným lékem je palonosetron; ve většině případů je na místě přidat do kombinace alprazolam,
- aprepitant přináší riziko interakcí při vysoké dávce cytotoxických léků, na druhé straně však přibývá menších studií s použitím trojkombinace s aprepitantem při transplantační terapii,
- vhodným způsobem antiemetické profylaxe může být olanzapinový režim.

Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v. 1× denně	0
nebo	ondansetron 8 mg p.o. nebo 8 mg i.v. 1× denně	0
5-HT ₃ inhibitor	nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	
nebo		
D2 inhibitor	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v. 4× denně	0
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. 4× denně	0
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- vědecké doklady pro antiemetickou profylaxi u chemoterapie s nízkou emetogenitou jsou omezené,
- nejspolehlivější metodou odhadu emetogenity této protinádorové léčby je sledování jednotlivých pacientů lékaři a zdravotními sestrami, s vyhodnocením záznamů nemocných o výskytu potíží,
- všichni nemocní s chemoterapií nízké emetogenity by měli mít profylaxi akutní emeze jednotlivým lékem,
- volba antiemetika závisí na nejvíce emetogenním cytostatiku a rizikových faktorech nemocného.

Při **chemoterapii s minimální emetogenitou** není u nemocných s negativní anamnézou doporučena rutinní profylaxe akutního ani opožděného zvracení.

Nežádoucí účinky antiemetik

- volba antiemetického režimu může být ovlivněna i nežádoucími účinky antiemetik,
- nežádoucí účinky setronových antiemetik, především **bolesti hlavy a zácpa**, jsou většinou mírné a vyskytují se u 10 % léčených, včetně léčby palonosetronem,
- setronová antiemetika mohou prodlužovat QT interval na EKG, zejména v kombinaci s léky, které také prodlužují tento interval (toto riziko je nižší při použití palonosetronu),
- aprepitant neměl v klinických studiích významné nežádoucí účinky,
- z všeobecně známých nežádoucích účinků kortikosteroidů je při léčbě dexametazonem nutno zvažovat zejména jejich imunosupresivní působení a riziko zvýšení hladin glykémie,
- nemocným s **hyperglykemií po dexametazonu** (>10 mmol/l před jídlem, typicky v odpoledních a večerních hodinách) je třeba dát přechodně diabetickou dietu nebo i insulin, volit snížené dávky dexametazonu a při vícedenní kortikoterapii zvažovat podání perorálních antidiabetik,
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem,
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů (haloperidol).

Antiemetická profylaxe při radioterapii (denní dávky)

Emetogenita	Ozařovaná oblast	Jednotlivé dávky antiemetik	Frekvence podání
Vysoká riziko >90 %	celotělové ozařování, total body irradiation, TBI	ondansetron 8 mg p.o. nebo granisetron 2 mg p.o. vždy + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně 1× denně 2× denně
Střední 60–90 %	horní oblast břicha	ondansetron 8 mg p.o./i.v. ±dexametazon 4 mg p.o.	1× denně 1× denně
Nízká 30–60 %	dolní hrudník, pánev, kraniospinální oblast	ondansetron 8 mg p.o. (nebo léčba až při potížích)	1× denně
Minimální <30 %	kranium, hlava a krk, prs, končetiny	léčba až při potížích metoklopramid 10–20 mg p.o./ i.v.	1–4× denně

Doplňující komentář

- emetogenita je větší u vyšší jednotlivé dávky záření a při ozařování většího objemu tkáně,
- profylakticky se antiemetikum podává před každou dávkou záření,
- při kombinaci radioterapie s chemoterapií je profylaxe podávána podle více emetogenní složky, většinou podle chemoterapie.

Zásady léčby anticipačního zvracení

- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně inhibitorů 5-HT₃ receptorů, minimální nebo žádný efekt,
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3-4x denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starších a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2-3x denně,
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii,
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxi od prvního cyklu protinádorové léčby.

Léčba průlomového zvracení

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	10 mg i.v. nebo 20 mg v rychlé i.v. infuzi	4–6 hod.
ondansetron	8–16 mg i.v. nebo 8–16 mg v rozpustné tbl. (linqueta)	jednorázově
granisetron	1 mg i.v. nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1–2 mg i.v. nebo p.o.	4–6 hod.
dexametazon	12 mg i.v. nebo p.o.	24 hod.
prometazin	12,5–25 mg i.v. nebo i.v. infúze nebo p.o.	4 hod.
alprazolam	0,5–1,0 mg	6 hod.
olanzapin	10 mg denně po dobu 3 dnů	24 hod.

Zásady léčby průlomového zvracení

- léčba průlomového zvracení je obtížná a méně úspěšná než prevence nevolnosti a zvracení,
- perorální cesta podání většinou není schůdná, ale v některých případech je možná,
- léčba může vyžadovat současné podání několika léků různými cestami,
- všeobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku,
- novou možností léčby průlomového zvracení je atypické antipsychotikum olanzapin, který je možno podat 3 dny po sobě v denní dávce 5–10 mg,
- antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu,
- nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu mohou dostat kanabinoidy, např. dronabinol 5–10 mg p.o.,
- je třeba zajistit hydrataci a korigovat elektrolytové dysbalance,
- lékař by měl zhodnotit, zda průlomové zvracení nemá jinou příčinu (nádorové postižení střeva, obstrukce střeva, mozko-
vé metastázy, elektrolytové poruchy, gastroparéza, léčba opioidy a jiné).

Úprava profylaxe v dalším cyklu chemoterapie po předcházejícím selhání antiemetické léčby

- přidat antiemetikum s odlišným mechanismem účinku, zejména aprepitant (pokud nebyl použit v předchozím cyklu), nebo metoklopramid,
- změna 5-HT₃ inhibitoru (granisetron místo ondansetronu nebo palonosetron místo staršího setronu),
- podat dexametazon podle guidelines (pokud tomu tak z obavy před toxicitou nebylo v předchozím cyklu), což při emetogenní chemoterapii znamená jeho podání ještě 2–4 dny po poslední dávce cytostatik,
- podat novou fixní kombinaci palonosetronu s netupitantem v jedné tabletě na celý cyklus chemoterapie,
- přidat do kombinace anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu,
- při průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu blokátorem kyselé žaludeční sekrece (někteří nemocní nedokáží rozlišit nevolnost po chemoterapii od jiných dyspeptických potíží),
- pokud nejde o chemoterapii kurativní, měl by být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou.

Literatura

1. Ellebaek E and Herrstedt J. Optimizing antiemetic therapy in multiple-day and multiple cycles of chemotherapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2008; 2:28–34.
2. Tomiška M. Aprepitant. *Remedia* 2009; 19:3–8.
3. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2009.
4. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with broad spectrum of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. *Support Care Cancer* 2009; DOI 10.1007/s00520-009-0680-9.
5. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5):v232–v243.
6. Bash E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; DOI 10.1200/JCO.2010.34.4614.
7. 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*. 2011; 9:188–195.
8. Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. *Support Care Cancer* 2010; 18 (Suppl 1): S1–S10.
9. Schwartzberg L, Szabo S, Gilmore J et al. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately and highly emetogenic chemotherapy (LEC, MEC, HEC). *Curr Med Res Opinion* 2011; 27:837–845.
10. Botrel TE, Clark OA, Clark L et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care in Cancer* 2011; 19:823–32.

11. Ettinger DS and Pannel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012. //www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
12. Jin Y, Sun W, Gu D et al. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT₃ receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta analysis. *Eur J Cancer Care* 2013; 22:41-50.
13. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus dexametazone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2014; 32:101-106.
14. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K et al. Aprepitant, granisetron, and dexametazone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:3413-3420.
15. Tomiška M. Úloha aprepitatu v antiemetické profylaxi z perspektivy doporučených postupů a úhadového omezení. *Antiemetics News* 2014; 4(1):11-14.
16. Popovic M, Warr DG, DeAngelis C et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Support Care Cancer* 2014; 22:1685-1697.
17. 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 dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25:1340-1346.
18. Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25:1328-33.
19. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25:1333-39.