

## 26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ

Nevolnost a zvracení jsou závažnými nežádoucími účinky protinádorové léčby, které i v současné době při moderní antiemetické profylaxi zažije 70–80 % léčených pacientů. Nevolnost je přitom častější než zvracení.

### Typy nevolnosti a zvracení

Typ	Charakteristika
Akutní	do 24 hod. od zahájení léčby
Oddálené	den 2–4 po zahájení léčby (často jde o pokračující akutní zvracení)
Anticipační	před podáním následujícího cyklu léčby (po předcházející negativní zkušenosti)
Průlomové	nevolnost nebo zvracení vznikající při optimální antiemetické profylaxi
Refrakterní	nevolnost a zvracení pokračující i po záchranné antiemetické léčbě

Anticipační zvracení se vyvíjí u 10–40 % nemocných s opakovanou protinádorovou léčbou.

### Principy profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

- cílem je **prevence** nevolnosti a zvracení (nikoliv až léčba vzniklých potíží),
- výběr antiemetik závisí na riziku zvracení (emetogenitě cytostatika) a na faktorech nemocného,
- riziko zvracení u nemocných s vysoce a středně emetogenní chemoterapií trvá nejméně 4 dny,
- perorální a intravenózní antiemetika mají srovnatelnou účinnost,
- je doporučeno podávat nejnižší plně účinnou dávku antiemetika (která je definována),
- nemocný může zvracet i z jiných důvodů než vlivem protinádorové léčby.

**Emetogenita protinádorové léčby (% rizika zvracení při nepřítomnosti účinné antiemetické profylaxe)**

Vysoké (>90 %)	Střední (90–30 %)	Nízké (30–10 %)	Minimální (<10 %)
cisplatina > 50 mg/m <sup>2</sup>	cisplatina <50 mg/m <sup>2</sup>	5-fluorouracil	alemtuzumab
cyklofosfamid >1500 mg/m <sup>2</sup>	cyklofosfamid <1500 mg/m <sup>2</sup>	metotrexát 50–250 mg/m <sup>2</sup>	alfa-interferon
carmustin > 250 mg/m <sup>2</sup>	karmustin < 250 mg/m <sup>2</sup>	mitoxantron	asparagináza
kombinace cyklofosfamid + doxorubicin / epirubicin	oxaliplatina > 75 mg/m <sup>2</sup>	mitomycin	bleomycin
dacarbazin	carboplatina	etoposid	bortezomib
streptozotocin	ifosfamid	paklitaxel	busulfan
procarbazin p.o.	daunorubicin	docetaxel	chlorambucil
	epirubicin	pemetrexed	cladribin
	idarubicin	topotecan	decitabin
	cytarabin > 1000 mg/m <sup>2</sup>	cytarabin 100–200 mg/m <sup>2</sup>	dasatinib
	busulfan > 4 mg/kg	kapecitabin	erlotinib
	melphalan > 50 mg/m <sup>2</sup>	doxorubicin liposomal	fludarabin
	metotrexát > 250 mg/m <sup>2</sup>	fludarabin p.o.	gefitinib
	irinotekan	cetuximab	hydroxyurea
	lomustin		melphalan p.o. nízká dávka
	dactinomycin		metotrexát < 50 mg/m <sup>2</sup>
	azacitidin		nelarabin
	vinorelbine p.o.		rituximab
	etoposid p.o.		sorafenib
			sunitinib
			thalidomid
			trastuzumab
			vinka alkaloidy

**Faktory nemocného ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě****Vyšší riziko**

mladý pacient  
žena  
dřívější zvracení (po léčích, při kinetóze)  
anxiózní pacient

**Nižší riziko**

starší pacient  
muž  
alkoholici

**Profylaxe zvracení po vysoce emetogenní chemoterapii**

Lék	Profylaxe akutního zvracení	Profylaxe oddáleného zvracení
5-HT <sub>3</sub> antagonist	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. den 1	0 0 0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. den 1	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
+ NK1 antagonist	aprepitant 125 mg p.o. den 1	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–1 mg p.o. po 6 hod.	0,25–1 mg p.o. po 6 hod.
± D21 blokátor, H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

**Doplňující komentář**

- léky podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie,
  - profylaktické podání dexametazonu spolu s 5-HT<sub>3</sub> antagonistou má signifikantně vyšší účinek než profylaxe samotným 5-HT<sub>3</sub> antagonistou,
  - ondansetron má být první den podán v jedné dávce před chemoterapií (výjimečně ve dvou dávkách),
  - granisetron p.o. může být podán buď naráz 1×2 mg nebo 2×1 mg,
  - dexametazon by neměl být přidáván, pokud protinádorová léčba již obsahuje odpovídající dávku kortikosteroidního léku,
  - dexametazon od 2. dne může být podán buď 8 mg 1×, anebo 4 mg 2× denně,
  - přidání 5-HT<sub>3</sub> antagonisty k dexametazonu od druhého dne podle klinických studií nezvyšuje signifikantně účinnost proti oddálenému zvracení,
  - aprepitant zvyšuje účinnost kombinace 5-HT<sub>3</sub> antagonisty (setron) + dexametazonu proti akutnímu i oddálenému zvracení; je indikován především při léčbě platinovými deriváty a podáním kombinace antraciklinu a cyklofosfamidu (režim AC).
- Poznámka: z veřejného zdravotního pojištění je aprepitant v ČR v roce 2012 hrazen u pacientů s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony,*
- alprazolam je u starých a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

**Profylaxe zvracení po středně emetogenní chemoterapii**

Lék	Profylaxe akutního zvracení	Profylaxe oddáleného zvracení
5-HT <sub>3</sub> antagonist	palonosetron 0,25 mg i.v. den 1 nebo ondansetron 16–24 mg p.o./8–16 mg i.v. nebo granisetron 1–2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0 8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4 80 mg p.o. dny 2–3
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. den 1	0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.
+ NK1 antagonist	aprepitant 125 mg p.o. den 1	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v. po 4–6 hod. nebo thiethylperazin
± benzodiazepin	alprazolam 0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.	6,5 mg p.o. po 4–6 hod.
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

**Doplňující komentář**

- palonosetron je mezi 5-HT<sub>3</sub> antagonisty upřednostněn pro vyšší účinnost proti oddálenému zvracení,
- aprepitant zvyšuje účinnost kombinace 5-HT<sub>3</sub> antagonisty (setron) + dexametazonu proti akutnímu i oddálenému zvracení; je indikován především při léčbě platinovými deriváty, antracykliny a cyklofosfamidem. Indikační omezení pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění viz výše,
- alprazolam je u starých a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

**Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou**

Lék	Profylaxe akutního zvracení
kortikosteroid nebo D2 blokátor	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.den 1 metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v.po 4–6 hod. nebo thiethylperazin 6,5 mg p.o. po 4–6 hod.
± benzodiazepin	alprazolam 0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy	

**Doplňující komentář:**

- při chemoterapii s minimální emetogenitou není doporučena rutinní profylaxe

**Principy antiemetické profylaxe při vícedenní chemoterapii**

- od druhého dne protinádorové léčby mají nemocní riziko jak akutního, tak oddáleného zvracení, přičemž riziko obou se může překrývat,
- riziko oddáleného zvracení často trvá i po skončení protinádorové léčby, přičemž závisí na emetogenním potenciálu cytostatik podaných poslední den,
- 5-HT<sub>3</sub> antagonisty by měl být profylakticky podán každý den před první dávkou vysoce a středně emetogenní léčby,
- dexametazon 12 mg by měl být profylakticky kombinován s 5-HT<sub>3</sub> antagonistou jednou denně (p.o. nebo i.v.) každý den vysoce a středně emetogenní léčby a dále 2–3 dny po skončení chemoterapie, pokud tato často vede k oddálenému zvracení (platinové deriváty, antracykliny a cyklofosfamid),
- palonosetron 0,25 mg i.v.může být použit profylakticky u 3-denních režimů místo opakovaných dávek jiných 5-HT<sub>3</sub> antagonistů (i opakované podání palonosetronu je považováno za bezpečné),
- aprepitant může být použit u vysoce emetogenní chemoterapie s významným rizikem oddáleného zvracení (může být bezpečně podán i ve dny 4 a 5).

**Profylaxe zvracení po radioterapii**

Ozařovaná oblast	Lék + jednotlivá dávka	Intervaly podání
břicho, zejména horní část	ondansetron 8 mg p.o. nebo granisetron 2 mg p.o. ± dexametazon 2 mg p.o.	2x denně 1x denně 3x denně
celotělové ozáření	ondansetron 8 mg nebo granisetron 2 mg p.o. nebo granisetron 3 mg i.v. + dexametazon 2 mg p.o.	2–3x denně 1x denně 1x denně 3x denně
ostatní místa	metoklopramid thiethylperazin	léčbu začít při potížích
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

**Doplňující komentář**

- při kombinaci radioterapie s chemoterapii je antiemetická profylaxe podávána podle více emetogenní složky protinádorové léčby, většinou podle chemoterapie,
- emetogenita je větší u vyšší jednotlivé denní dávky záření a při ozáření většího objemu tkáně.

**Zásady léčby anticipačního zvracení**

- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně 5-HT<sub>3</sub> antagonistů, minimální nebo žádný efekt,
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3x denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých 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 oddálenému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby.

**Léčba průlomového zvracení (možnost výběru jednoho léku nebo kombinace léků podle níže uvedených zásad)**

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	10–20 mg i.v.v rychlé infuzi	4 hod.
ondansetron	8 mg i.v.nebo 16 mg p.o. nebo 8–16 mg rozpustná tabl.	jednorázově
granisetron	1 mg i.v.nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1–3 mg i.v.	4–6 hod.
thiethylperazin	6,5 mg čípek	4–6 hod.
dexametazon	12 mg i.v.	24 hod.
prometazin	12,5–25 mg i.v.	4 hod.
alprazolam	0,5–2,0 mg	4–6 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,
- všeobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku,
- pokud byl k profylaxi akutního zvracení podán 5-HT<sub>3</sub> antagonist, je možné dávku stejného léku jednorázově zopakovat během prvních 24 hodin,
- léčba může vyžadovat současné podání několika léků různými cestami,
- nově mohou nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu dostat kanabinoidy dronabinol nebo nabilon,
- antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu,
- je třeba zajistit hydrataci a korigovat elektrolytové dysbalance,
- lékař by měl zhodnotit, zda průlomové zvracení nemá jinou příčinu (nádorové postižení střeva, obstrukce střeva, mozkové metastázy, elektrolytové poruchy, gastroparéza, léčba opioidy a jiné),
- před dalším cyklem léčby je často nezbytné zesílit antiemetickou profylaxi (přidat aprepitant nebo jiné antiemetikum s odlišným mechanismem účinku),
- někdy může být v následujícím cyklu účinné použití jiného 5-HT<sub>3</sub> antagonisty než v předchozím cyklu,
- do kombinace přidat anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu,
- pokud je cíl chemoterapie paliativní nebo adjuvantní, měl by vždy být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou,
- při průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu H<sub>2</sub> blokátorem nebo inhibítozem protonové pumpy.

**Literatura:**

1. 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): v232-243.
2. Ettinger DS and Pannel Members. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012.* www.nccn.org.