

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

Nevolnost a zvracení způsobené onkologickou terapií můžou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a mít dopad na další léčbu. Zvracení, a zvláště nevolnost, patří k nejčastějším nežádoucím účinkům léčby. Moderní antiemetická terapie může zásadním způsobem snížit riziko výskytu nevolnosti a zvracení, např. snižuje riziko u vysoce emetogenní terapie z 90 % až na 30 %. Proto adekvátní antiemetická terapie by měla být nedílnou součástí moderní onkologické terapie. Přesto v reálné praxi dostává antiemetika podle platných standardů pouze asi polovina nemocných.

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,
- prodělaná nevolnost a zvracení mohou být zdrojem vzniku anticipačního zvracení,
- 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, prodělavá 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 2016, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2016, doplněno podle klasifikace NCCN 2017

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

Emetogenita jednotlivých perorálních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2016, doplněno podle klasifikace NCCN 2017

Střední a vysoké riziko zvracení	ceritinib, crizotinib, cyklofosfamid, lomustin, olaparib, prokarbazin, trifluridin/tipiracil, temozolomid, vinorelbin
Nízké a minimální riziko zvracení	afatinib, dasatinib, dabrafenib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, kapecitabin, lapatinib, palbociclib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, trametinib, vemurafenib, vismodegib

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 mezi HEC
- u vysoce emetogenní chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC) a středně emetogenní chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy, MEC) je doporučovaná kombinovaná 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 léčích, při kinetóze, v těhotenství)	pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden
zvracení po předchozích cyklech léčby	
anxiózní pacient	
pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie	

Přehled dávkování antimetik

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

Doplňující komentář

- 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,
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- 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,
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžně dostupné síly),
- aprepitant je podáván ve standardním 3denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5denním 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, fosaprepitant a netupitant jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 a proto mají 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 %,
- netupitant/palonosetron je fixní kombinace dvou účinných látek v jedné tabletě, inhibitoru 5HT₃-receptorů s inhibitoru NK₁-receptorů; obě látky mají dlouhý biologický poločas, takže jedna tableta je podávána pro celý cyklus chemoterapie,
- dávka dexametazonu při profylaxi akutního a opožděného zvracení závisí od emetogenity režimu,
- nedoporučuje se kombinace metoklopramidu s haloperidolem, olanzapinem a fenotiaziny pro zvýšené riziko extrapyramidové symptomatiky,
- atypické antipsychotikum olanzapin (thiobenzodiazepin) blokuje v CNS několik neurotransmiterů: dopaminové D₁, D₂, D₃ receptory, serotoninové 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ a 5-HT₆ receptory, α₁ adrenergní receptory, muskarinové receptory a histaminový H₁ receptor, působí proti akutní (srovnatelně s aprepitantem) i opožděné nevolnosti (superiorně ve srovnání s aprepitantem).

Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2016

Antiemetika aprepitant, netupitant a palonosetron signifikantně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je podstatně vyšší (orientačně 1500–2000 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, 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 dvojnásobnou 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 dvojnásobnou výší úhrady (zvýšená úhrada až po selhání léčby setrony I. generace).

Netupitant/palonosetron (fixní perorální kombinace 300 mg netupitantu a 0,5 mg palonosetronu) je hrazen v prevenci nevolnosti a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií (na bázi cisplatiny nebo cyklofosfamidů a antracyklinu), v další linii po selhání léčby setrony.

Olanzapin je při předpisu na recept s úhradou pojišťovny vázán na odbornost psychiatra. Pokud je hrazen nemocným, může být předepsán kterýmkoliv lékařem (cena se dle výrobce pohybuje v rozpětí 115–1300 Kč za balení 28 tablet).

Profylaxe zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
NK ₁ inhibitor	aprepitant 125 mg p.o. nebo netupitant 300 mg	aprepitant 80 mg p.o. dny 2–3
+ 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
± olanzapin	olanzapin 10 mg p.o.	10 mg p.o. dny 2–4
± 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

- trojkombinace aprepitant + setron + dexametazon je doporučený typ profylaxe od prvního cyklu HEC (i když aprepitant je na recept zatím takto hrazen až po selhání předchozí léčby), ekvivalentem je kombinace netupitant + palonosetron + dexametazon,
- k této trojkombinaci je možné přidat olanzapin, čímž je dosažena ještě další redukce výskytu nevolnosti,
- profylakticky je doporučeno antiemetika podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie,

- palonosetron je dnes preferovaným setronem nejen u středně, ale i vysoce emetogenní chemoterapie; volba může být ovlivněna individuálními rizikovými faktory nemocného,
- trojkombinace aprepitant + setron + dexametazon zabraňuje akutnímu zvracení u 90 % léčených, zatímco kombinace setron + dexametazon u 70 % a samotný setron jen u 50 %,
- NK₁ inhibitory 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,
- pokud není k dispozici aprepitant, aplikují se vyšší dávky dexametazonu - první den jednorázová dávka 20 mg, den 2–4 dávka 8 mg 2× denně,
- dexametazon se nepřidává, pokud protinádorová léčba obsahuje odpovídající dávku jiného kortikosteroidu,
- alprazolam je u starších a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

Olanzapinový režim

Trojkombinace 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, v profylaxi opožděné nevolnosti je dokonce účinnější. 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	10 mg p.o.	dny 1–4

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
± 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		

Doplňující komentář

- palonosetron je ze skupiny inhibitorů 5-HT₃ receptorů upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení (v kombinaci s dexametazonem)+
- v případě potřeby je možné u MEC podávat setrony i den 2 a 3 pokud není aplikován NK₁ inhibitor
- pokud profylaxe není dostačující, je možné použít režimy u HEC

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	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v. 4× denně	0
D2 inhibitor		
± 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 emezy jednotlivým lékem.

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

Antiemetická profylaxe při vysokodávkované chemoterapii před transplantací krvetvorných buněk

- v poslední době bylo publikovaných již několik studií s antiemetickou profylaxi u pacientů s vysodávkovanou chemoterapií před transplantací,
- doporučuje profylaktická aplikace trojkombinace antiemetik: NK₁ inhibitor + setron + dexamethazon (podávaný do 4. dne), obdobně jako u HEC, případně kombinace s olanzapinem,
- i když je aprepitant inhibitorem CYP3A4, nebyla ve studiích zjištěna vyšší toxicita aplikované chemoterapie,
- vhodným způsobem antiemetické profylaxe může být olanzapinový režim.

Antiemetická profylaxe při vícedenní aplikaci chemoterapie

- terapie se odvíjí od emetogenního potenciálu jednotlivých cytostatik s ohledem na to, ve kterých dnech a v jakém režimu jsou aplikované,
- často může docházet k překryvu akutní a opožděné nevolnosti a zvracení,
- u vysoce emetogenní terapie, jakou je například vícedenní aplikace u testikulárních nádorů, dochází k největší nevolnosti a zvracení ve 3–5 dnu a opožděná může trvat až do 8. dne,
- u režimu vícedenní aplikace cisplatiny se doporučuje kombinace NK₁ inhibitor + 5HT₃ inhibitor + dexametazon,
- není zatím jednoznačný konsenzus ohledně dávkování aprepitantu, je možná aplikace od dne 1 (125 mg) až den 7 (80 mg) nebo aplikace od dne 3 (125 mg) do dne 4 (80 mg),
- doporučuje se aplikovat dexametazon až do dne 8.

Antiemetická profylaxe při radioterapii (denní dávky)

Emetogenita	Ozařovaná oblast	Jednotlivé dávky antiemetik	Frekvence podání
Vysoká riziko >90 %	celotělové ozáření, 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 1× denně
Střední 60–90 %	horní oblast břicha kraniospinální oblast	ondansetron 8 mg p.o./i.v 2× D. ± dexametazon 4 mg p.o.	2× denně 1× denně
Nízká 30–60 %	hrudník, pánev, kranium, hlava a krk	ondansetron 8 mg p.o. (preferenčně při kraniiu) nebo 5HT ₃ inhibitor nebo dopaminový antagonist (nebo léčba až při potížích)	1× denně
Minimální <30 %	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 ozáření 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

- prodělaná nevolnost a zvracení mohou být zdrojem vzniku anticipačního zvracení (výskyt anticipačního zvracení je 2–3 %, nevolnosti 10–14 %),
- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně inhibitorů 5-HT₃ receptorů, minimální nebo žádný efekt,
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby,
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3–4× denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2–3× denně,
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii.

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.	4–6 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 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, mozkové 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 NK₁ inhibitor (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.

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 (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,
- palonosetron má významně nižší riziko prodloužení QT intervalu než starší setrony,
- 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),
- NK₁ inhibitory neměly v klinických studiích významné nežádoucí účinky, je potřeba ale myslet na jejich inhibiční vliv na CYP3A4,
- 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,
- 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 použít palonosetron nebo aprepitant nebo olanzapin,
- dalšími nežádoucími účinky dexametazonu jsou škytavka, nespavost, agitovanost, gastroesofageální refluxní choroba, akné,
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem,
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D₂ receptorů (haloperidol),
- metoklopramid a haloperidol také zvyšují riziko prodloužení QT intervalu,
- vedlejším účinkem olanzapinu je sedace, v případě výraznější sedace při aplikaci olanzapinu, je vhodné snížit dávku z 10 na 5 mg.

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. Tomáška M. Aprepitant. *Remedia* 2009; 19:3-8.
3. Hesketh PJ, Apapro 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, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v119-v133.
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 2.2016. 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.
20. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2)