

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

Nevolnost a zvracení způsobené onkologickou terapií mohou 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 5 %. 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
- nevolnost je častější než zvracení a je hůře ovlivnitelná
- 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 2023, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2023, doplněno podle klasifikace NCCN 2024

Vysoká	Střední	Nízká	Minimální
(riziko emeze > 90 %)	(30–90 %)	(10–30 %)	(< 10 %)
cisplatina	azacitidin	aflibercept	asparagináza
cyklofosfamid >1,5g/m ²	bendamustin	cytarabin 100–1000 mg/m ²	atezolizumab
dakarbazin	busulfan iv	docetaxel	bevacizumab
doxorubicin >60 mg/m ²	clofarabin	doxorubicin liposomal	bleomycin
epirubicin >90 mg/m ²	cyklofosfamid 0,5–1,5g/m ²	enfortumab vedotin	bortezomib
ifosfamid ≥2 g/m ²	cytarabin > 1000 mg/m ²	eribulin	cetuximab
karboplatina (≥4 AUC)	dactinomycin	etoposid	cladribin
karmustin >250 mg/m ²	daunorubicin	fluorouracil	cytarabin <100 mg/m ²
kombinace AC	doxorubicin	gemcitabin	decitabin
mechloreタミン	epirubicin	kabazitaxel	durvalumab
sacituzumab govitekan	idarubicin	metotrexat 50–250 mg/m ²	fludarabin
streptozotocin	ifosfamid	mitomycin	fulvestrant
trastuzumab deruxtekan	irinotekan (+lipozomální)	mitoxantron	ipilimumab
	karboplatina	paclitaxel (+nab)	metotrexat <50 mg/m ²
	karmustin <250 mg/m ²	pemetrexed	nelarabin
	melphalan	pentostatin	nivolumab
	metotrexat >250 mg/m ²	trastuzumab-emtansin	pembrolizumab
	oxaliplatina	topotekan	pertuzumab
	trabectedin		rituximab
	thiotepa		trastuzumab
	temozolomid		vinblastin
			vincristin
			vinorelbin

Emetogenita jednotlivých perorálních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2023, doplněno podle klasifikace NCCN 2024

Střední a vysoké riziko zvracení busulfan p.o, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, cyklofosfamid, dabrafenib, enkorafenib, lomustin, niraparib, olaparib, prokarbazin, rokurparib, temozolomid, vinorelbin

Nízké a minimální riziko zvracení abemaciclib, abirateron, afatinib, alpelisib, belzutifan, capmatinib, dasatinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, everolimus, enzalutamid, exemestan, gefitinib, imatinib, kapecitabin, lapatinib, larotrectinib, letrozol, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, regorafenib, seliperkatinib, sorafenib, sunitinib, trifluridin/tipiracil, tamoxifen, 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) a také karboplatina 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 doporučována 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 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)	pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden
zvracení po předchozích cyklech léčby	
anxiózní pacient	
pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie	

Přehled dávkování antiemetika

Generický název léku	Jednotlivá dávka		Režim nebo interval podání <i>hod.</i>
	perorálně <i>mg</i>	intravenózně <i>mg</i>	
Antagonisté 5HT₃ receptoru			
ondansetron	8–16	8–16	12–24
granisetron	2	1	24
palonosetron	0,5	0,25	120 (48)
Antagonisté NK₁ 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	4–16	4–16	12–24
Antagonisté dopaminového receptoru			
metoklopramid	10	10–20	6
haloperidol	2	1–2	6
Ostatní			
olanzapin	5–10		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 5denním 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 kapsli, inhibitoru 5HT₃-receptorů s inhibitorem NK₁-receptorů; obě látky mají dlouhý biologický poločas, takže jedna kapsle je podávána pro celý cyklus chemoterapie, musí však být podána 1 hod. předem (maximální koncentrace obou komponent v plazmě je dosaženo až za 5 hod.)
- 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, serotoninové, adrenergní receptory, muskarinové receptory a histaminové receptory, působí proti akutní (srovnatelně s aprepitantem) i opožděné nevolnosti (superiorně ve srovnání s aprepitantem).

Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2024

Antiemetika aprepitant, netupitant a palonosetron významně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je vyšší (orientačně 500–2000,- Kč na jeden cyklus léčby) proti všem starším lékům, včetně setronů I. generace, což ovlivňuje podmínky úhrady zdravotními pojišťovnami.

Aprepitant je v síle 80 a 125 mg hrazen po dobu 3 dnů jako součást režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃ (setrony) v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného vysoce emetogenní cytotoxickou chemoterapií, v další linii po selhání léčby setrony.

Palonosetron v tabletě je se zvýšenou úhradou hrazen prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného středně emetogenní cytotoxickou chemoterapií v případě selhání předchozí léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron). Se základní úhradou hrazen v prevenci nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii u dospělých pacientů.

Palonosetron injekce je se zvýšenou úhradou hrazen v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií v případě selhání předchozí léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron). Při výkonu ambulantní péče se s označením symbolem „A“ účtuje zdravotní pojišťovně spolu s příslušným výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek. V základní úhradě je hrazen v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií.

Netupitant/palonosetron je hrazen jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid u pacientů: – s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatinu, v další linii po selhání léčby setrony; – s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou terapií kombinací cyklofosfamid a antracyklin (AC kombinace), v další linii po selhání léčby setrony.

Olanzapin je nově hrazen po preskripci onkologem v prevenci nauzey a zvracení při středně a vysoce emetogenní chemoterapii a v léčbě průlomového zvracení.

Profylaxe nevolnosti a zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5HT 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
+ NK ₁ inhibitor	aprepitant 125 mg p.o. nebo netupitant 300 mg	aprepitant 80 mg p.o. dny 2–3
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
+ olanzapin	5–10 mg p. o.	5–10 mg p.o. dny 2–4
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- čtyřkombinace setron + NK₁ inhibitor + dexametazon + olanzapin je doporučený typ profylaxe od prvního cyklu HEC (i když aprepitant je na recept zatím takto hrazen až po selhání předchozí léčby)
- dalšími doporučovanými kombinacemi jsou: trojkombinace bez olanzapinu nebo trojkombinace palonosetron + dexametazon + olanzapin

- 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
- palonosetron je u kardiaků bezpečnější než setrony I. generace
- trojkombinace aprepitant + setron + dexametazon zabraňuje akutnímu zvracení u 90 % léčených, čtyřkombinace s olanzapinem dokonce u 95 %, zatímco kombinace setron + dexametazon u 70 % a samotný setron jen u 50 %,
- NK1 inhibitory signifikantně snižují 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 a také olanzapin je u starších a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

Olanzapinový režim

Trojkombová 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.

Data naznačují, že dávka 5 mg je dostatečně účinná, zvláště doporučena u starších nebo sedovaných pacientů.

Medikace	Jednotlivá dávka a cesta podání	Doba podávání
palonosetron	0,25 mg i.v.	den 1
dexametazon	12 mg i.v.	den 1
olanzapin	5–10 mg p.o.	dny 1–4

Profylaxe nevolnosti a 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 12 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
± olanzapin	olanzapin 5–10 mg p.o.	5–10 mg p.o. dny 2–3
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- pokud kombinace setronů a dexametazonu není dostačující, lze přidat NK1 inhibitor nebo olanzapin, případně použít tříkombinaci iniciálně při individuálním zvážení rizik emetogenity
- palonosetron je ze setronů u MEC upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení
- 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 jako u HEC

Profylaxe nevolnosti a zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8–12 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 mg p.o. nebo i.v. 3× denně	0
D ₂ inhibitor		
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- všichni nemocní s chemoterapií nízké emetogenity by měli mít profylaxi akutní emeze jednotlivým lékem,
- vědecké doklady pro antiemetickou profylaxi u chemoterapie s nízkou emetogenitou jsou omezené.

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

Antiemetická profylaxe při vysokodávkové chemoterapii před transplantací krvetvorných buněk

- doporučena je trojkombinace palonosetronu a dexametazonu s NK1 inhibítozem, přednostně podání fixní kombinace palonosetronu s netupitantem vzhledem k dlouhému poločasů obou složek (při vysokém riziku opožděného zvracení)
- při podání NK1 inhibitorů nebyla zjištěna klinicky významná interakce s cytotoxickými léky
- vhodné je doplnění trojkombinace léků o olanzapin, podávaný 4 dny (čtyřkombinace léků)

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 aplikovány
- často může docházet k překryvu akutní a opožděné nevolnosti a zvracení
- u vysoce emetogenní terapie, jakou je například vícedenní aplikace u testikulárních nádorů, vzniká maximum potíží až ve 3.–5. dnu opožděná potíže mohou trvat až do 8. dne
- u režimu vícedenní aplikace cisplatinu se doporučuje kombinace NK1 inhibitor + 5HT3 inhibitor + dexametazon
- doporučuje se aplikovat dexametazon až do 8. dne

Antiemetická profylaxe při radioterapii

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. + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně 1× denně 2× denně
Střední 60–90 %	horní oblast břicha kraniospinální oblast	ondansetron 8 mg p.o./i.v ± dexametazon 4 mg p.o.	1× denně 1× denně
Nízká 30–60 %	kranium, hrudník, pánev, hlava a krk	při potížích dexametazon při potížích dexametazon nebo 5HT3 inhibitor nebo dopaminový antagonist	1× denně
Minimální <30 %	prs, končetiny	léčba až při potížích metoklopramid 10 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 anticipační nevolnosti a zvracení, výskyt se pohybuje kolem 10 %
- 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 profylaxi od prvního cyklu protinádorové léčby
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3–4× denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starších 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. v rychlé i.v. infuzi nebo p.o.	3–4× denně
ondansetron	8 mg i.v. nebo p.o.	8–12 hod.
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	5–10 mg denně	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
- doporučovanou 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 průvodní 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 vyrazen 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
- při aplikaci aprepitantu je potřeba snížit dávku kortikoidů (neužívat dávku vyšší než 12 mg)
- 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, případně lze dexametazon aplikovat pouze D1 bez toho, aby byl výrazně snížen jeho antiemetický efekt
- dalšími nežádoucími účinky dexametazonu jsou škytavka, nespavost, agitovanost, gastroesofageální refluxní choroba, akné
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem, případně použít režim s olanzapinem
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů (haloperidol).
- metoklopramid a haloperidol také zvyšují riziko prodloužení QT intervalu (haloperidol v nižších dávkách jako jsou dávky s antipsychotickým efektem má minimální vliv na QT interval ale zachovává si antiemetický efekt)
- 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. Herrstedt J, Celio L, Hesketh PJ, et al. 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high-emetic-risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2023 Dec 21;32(1):47. doi: 10.1007/s00520-023-08221-4.
4. Ruhlman CH, Jordan K, Jahn F, et al. 2023 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: prevention of radiotherapy- and chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2023 Dec 15;32(1):26. doi: 10.1007/s00520-023-08226-z.
5. 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.
6. Ettinger DS and Pannel Members. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf