

Doporučení pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Jak NCCN, tak nově i doporučené postupy MASCC/ESMO doporučují čtyřkombinaci, která zahrnuje podání 5-HT₃ antagonisty (setronů, 5-HT₃ RA), dexametazonu, antagonisty NK1-receptoru (rec. pro substanci P/neurokinin 1; aprepitant, fosaprepitant, netupitant, fosnetupitant nebo rolapitant) a olanzapinu před chemoterapií (4, 9). Netupitant/fosnetupitant se podává s palonosetronem jako součást fixní kombinace NEPA (preparát Akynzeo). Olanzapin se doporučuje v dávce 5–10 mg v jedné večerní dávce (některé novější zkušenosti ukazují, že i dávka 2,5 mg je dostatečně účinná a přitom snižuje potenciál nežádoucích účinků) (4).

Při vědomí enzymové inhibice aprepitantem a netupitantem se dávka glukokortikoidu snižuje na polovinu. 5-HT₃ RA jsou v injekční formě a jiných LF při dodržení adekvátního dávkování terapeuticky ekvivalentní (4). Z pohledu kardiovaskulární bezpečnosti se jako nejvýhodnější 5-HT₃ RA jeví palonosetron (4, 13–15). Superiorita jakéhokoliv NK1 RA nebyla nikdy spolehlivě prokázána (4, 9).

Prevence opožděné nevolnosti a zvracení po chemoterapii s vysokým rizikem emetogenity kromě kombinace antracyklin/cyklofosamid (A/C)

Pokud jsou pacienti léčeni kombinací 5-HT₃ RA + dexametazon + NK1 RA + olanzapin k prevenci akutní nevolnosti a zvracení, doporučuje se pokračovat s dexametazonem a olanzapinem ve dnech 2–4 k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení.

Prevence opožděné nevolnosti a zvracení po chemoterapii na bázi A/C s vysokým rizikem emetogenity

U žen léčených kombinací 5-HT₃ RA + dexametazon + NK1 RA + olanzapin k prevenci akutní nevolnosti a zvracení se doporučuje pokračovat s olanzapinem ve dnech 2–4 k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení.

Prevence akutní a opožděné nevolnosti a zvracení při středně emetogenní chemoterapii (MEC) (4, 9, 11)

Akutní nevolnost a zvracení: Doporučuje se dvousložkový režim s jednorázovými dávkami setronu a dexametazonu, alternativně pak NK1 RA nebo olanzapin.

Opožděná nevolnost a zvracení: Glukokortikoidy nebo jiná antiemetika by se rutinně neměla podávat po prvním dni chemoterapie. V případě použití aprepitantu v den 1 (125 mg) se podává 80 mg i ve dnech 2 a 3.

V případě režimů s karboplatinou AUC ≥ 5 se doporučuje třísložkový režim včetně NK1 RA, podobně se **pro režimy s oxaliplatinou** u žen pod 50 let ke dvousložkovému režimu (setron + dexametazon) doporučuje přidat NK1 RA.

Prevence akutní a opožděné nevolnosti a zvracení při chemoterapii s nízkým nebo minimálním rizikem (4, 9, 11)

Akutní nevolnost a zvracení při chemoterapii s nízkým rizikem:

Pro profylaxi lze zvážit jedno antiemetikum, jako je dexametazon, 5-HT₃ RA nebo dopaminový antagonist, např. metoklopramid.

Akutní nevolnost a zvracení při chemoterapii s minimálním rizikem:

Před chemoterapií s minimálním rizikem by nemělo být rutinně podáváno antiemetikum pacientům bez anamnézy nevolnosti a zvracení, podobně se zde nedoporučuje rutinní podávání antiemetik pro prevenci opožděné nevolnosti a zvracení.

Doporučení zmiňují i alternativní přístupy v případě špatné tolerance nebo účinnosti, jako např. kanabinoidy pro průlomové zvracení, eventuálně benzodiazepiny, haloperidol, popř. některá další antipsychotika. Vhodné je použití antiemetika s odlišným mechanismem účinku, než byla použita v profylaxi. V praxi se někdy bohužel setkáváme s ne zcela vhodným kombinováním více prokinetik současně, popř. dlouhodobějším podáváním setronů ve zvýšené dávce (2 × 8 mg ondansetronu), které nemají racionální opodstatnění nebo přinášejí riziko komplikací a nežádoucích účinků (zácpa, prodloužení QT intervalu).

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) checkpoint inhibitorů

Protinádorová imunoterapie checkpoint inhibitory (monoklonální protilátky proti CTLA-4, PD-1 a PD-L1) byla jedním z největších průlomů farmakoterapie nejen solidních nádorů. Některé nádory disponují mechanismy, které jim umožňují uniknout rozpoznání T-buňkami, a tím se vyhnout imunitnímu systému (40). ICI jsou monoklonální protilátky, které tyto mechanismy potlačují a stimulují imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Existují tři cíle pro ICI: protilátky proti cytotoxickému T-lymfocytárnímu antigenu 4 (CTLA-4), protilátky proti receptoru pro programovanou smrt-1 (PD-1) a jeho ligandu PD-L1. Bohužel, cenou za jejich vyšší účinnost jsou vzácné, avšak často život ohrožující imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Incidence jakéhokoli irAE může u checkpoint inhibitorů dosahovat až 60 % u monoterapie, 80 % u kombinované terapie, v případě těžších stupňů (G3–4) pak 10–30 % (16, 17). Profil nežádoucích účinků ICI je spojen s dlouhodobou aktivací T-buněk. Nežádoucí účinky se obvykle objeví do 6 týdnů od zahájení imunoterapie, ale mohou se objevit i po mnohem delší době, a dokonce i po ukončení léčby (18–21). Přinejmenším u CTLA-4 monoklonálních protilátek se zdá, že efekt terapie koreluje s irAE (22, 23). V GI traktu může vést terapie ICI k rozvoji ezofagitidy, gastroenteritidy, kolitidy a hepatitidy, přičemž nejproblematictější je pravděpodobně autoimunitní kolitida a hepatitida. Imunitně podmíněné GI nežádoucí účinky ICI představují cca 30 % všech nežádoucích účinků souvisejících s podáním ICI (24). Pravidelně aktualizované doporučené postupy pro management irAE vydávají onkologické společnosti ASCO a NCCN (25–27) a jsou také implementovány v Modré knize České onkologické společnosti (2).

Autoimunitní kolitida

Nejčastějším nežádoucím účinkem imunoterapie je průjem. Jeho frekvence se pohybuje mezi cca 20 a 50 %, v závislosti na konkrétní látce (16, 21) s vyšší frekvencí udávanou u anti-CTLA-4. Přibližně 3 % případů průjmu spojeného s imunoterapií jsou stupně 3 nebo vyšší (dle Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE 5.0), což vyžaduje hospitalizaci a většinou je terapie ukončena. Kolitida způsobená imunoterapií má udávanou incidenci 2 % (28), která se zvyšuje na 12 %, pokud jsou terapie kombinovány (29, 30). V případě anti-CTLA-4 je riziko vzniku těžké kolitidy