

Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja ob sistemskem onkološkem zdravljenju

Martina Reberšek in Neža Hribernik

Slabost in bruhanje ostajata kljub velikemu napredku najpogostejša neželena učinka sistemskega zdravljenja, ki bistveno zmanjšata bolnikovo kvaliteto življenja in zmanjšata njegovo complianco za nadaljevanje sistemskega zdravljenja. Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi zdravljenja s citostatiki so bila objavljena leta 2003 v reviji Onkologija. S tem prispevkom dopolnjujemo priporočila za obravnavo slabosti in bruhanja z novostmi, ki so bila objavljena v NCCN smernicah leta 2014 in MASCC in ESMO leta 2010 (1,2).

Razdelitev in vrste slabosti in bruhanja

Slabost definiramo kot neprijeten, neboleč občutek siljenja na bruhanje. (1,3) Lahko je takojšnja ali pozna, prebijajoča, anticipatorna ali refraktorna. O takojšnji slabosti govorimo, kadar nastopi znotraj prvih dveh ur po aplikaciji kemoterapije, doseže vrh v 4 do 6 urah in mine v 24 urah. O pozni slabosti govorimo, kadar se pojavi več kot 24 ur po aplikaciji, z vrhom v 48 do 72 urah. Anticipatorna slabost se pojavi pred aplikacijo kemoterapije zaradi pogojnega refleksa po predhodnji neugodni izkušnji s slabostjo in z bruhanjem ob predhodnjem ciklusu sistemske terapije. Prebijajoča slabost nastopi kljub predhodnji preventivni terapiji slabosti in bruhanja in zahteva dodatno zdravljenje. O refraktorni slabosti in bruhanju govorimo, če se pojavi med ciklusi sistemske terapije kljub profilaktični terapiji in dodatnemu zdravljenju.

Patofiziologija

V proces nastanka slabosti in bruhanja sta vpletena centralni in periferni živčni sistem ter prebavni trakt (4). Najpomembnejša centra za nastanek slabosti in bruhanja sta center za bruhanje v meduli oblongati in area postrema v kavdalnem delu četrtega ventrikla. Area postrema deluje kot kemoreceptorska sprožitvena cona, je mesto številnih receptorjev, muskarinskih, serotonininskih, dopaminskih, histaminskih in nevrokininskih. Emetične impulze sprejema tako iz krvi kot iz cerebrospinalne tekočine, in jih posreduje v center za bruhanje. Ta nato koordinira emetični refleks preko respiratorne, gastrointestinalne in avtonomne aktivnosti.

Sistemsko zdravljenje povzroči slabost in bruhanje posredno preko okvare celic prebavnega trakta in/ali neposredno preko vzdraženja receptorjev v centru za bruhanje v podaljšani hrbtenjači in arei postrema.

Obravnava slabosti in bruhanja ob sistemskem zdravljenju

Stopnja in trajanje slabosti ter bruhanja sta odvisna od vrste zdravila oziroma sheme zdravljenja, odmerka le-tega, načina aplikacije in tudi od bolnika (1,3,4).

Pogosteje se pojavljata pri mlajših bolnikih, ženskah, bolnikih z anamnezo potovalne slabosti ali bruhanja v nosečnosti in pri bolnikih, ki so navajali slabost in bruhanje ob predhodnem zdravljenju s sistemsko terapijo. Manjša pojavnost slabosti in bruhanja je pri bolnikih z anamnezo uživanja alkohola v preteklosti.

Citostatike in tarčna zdravila glede na verjetnost pojava slabosti in bruhanja oziroma stopnje emetogenosti razdelimo v skupine, v literaturi se pogosto uporablja tudi razdelitev po Heskethu (5):

- visoko emetogeni (po Heskethu stopnja 5) - več kot 90% verjetnost slabosti in bruhanja
- srednje emetogeni (po Heskethu stopnja 3 in 4) - 30 do 90% verjetnost slabosti in bruhanja
- malo emetogeni (po Heskethu stopnja 2) - 10 do 30% verjetnost slabosti in bruhanja
- zelo malo emetogeni, (po Heskethu stopnja 1) - manj kot 10% verjetnost slabosti in bruhanja

V sistemskem zdravljenju predpisujemo sheme, ki vključujejo kombinacije citostatikov z ali brez tarčnih zdravil. Antiemetično zdravljenje izberemo oziroma predpišemo glede na citostatik oz. tarčno zdravilo z najvišjo stopnjo emetogenosti. V tabeli 1 so prikazane posamezne skupine citostatikov in tarčnih zdravil glede na stopnjo emetogenosti in predvideno antiemetično zdravljenje.

Tabela 1:

Stopnja emetogenosti (%)	Antiemetična profilaktična terapija
Visoka (>90%) Karmustin Dakarbazin Streptozocin Cisplatin Heksametilmelamin Prokarbazin Mekloretoamin Ciklofosamid ≥ 1500 mg/m ²	Antagonisti serotonininskih receptorjev + Glukokortikoidi + NK 1 antagonisti
Srednja (30- 90%) Alemtuzumab Imatinib Temozolomid Bendamustin Epirubicin Irinotekan Pralatreksat Karboplatin Daunorubicin Tretinoin Vandetanib Bosutinib Altretamin Lomustin Azacidin Ifosfamid Idarubicin Oksaliplatin Temozolomid Kabazitaksel Klorafibin Vinorelbin Crizotinib Denilevkin defitiks	Antagonisti serotonininskih receptorjev + glukokortikoidi +/- NK 1 antagonisti
Citarabin > 1000 mg/m ² Ciklofosamid < 1500 mg/m ² Busulfan ≥ 4 mg/dan	

Nizka (10- 30%)		Glukokortikoidi per os ali intravensko ali metoklopramid per os ali intravensko ali antagonisti serotoninjskih receptorjev (5-HT3): per os dolansetron ali granisetron ali ondansetron +/- Lorazepam per os ali intravensko +/- H2 blokator ali inhibitor protonske črpalke
Bortezomid	Panitumumab	
Mitomycin	Mitoksantron	
Talidomid	Topotekan	
Vemurafenib	Lapatinib	
Kapicitabin	Cetuksimab	
Dasatinib	Fludarabin	
Everolimus	Pazopanib	
Sunitinib	Tegafur uracil	
Docetaxel	Carfilzomib	
Gemcitabin	Etopozid	
Eribulin	Fluorouracil	
Metotreksat	Paclitaxel	
Topotecan	Vorinostat	
Temsirolimus	Trastuzumab	
Pegiliran	Liposomalni doksorubicin	
Citarabin $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$		
zelo nizka (< 10%)		Antiemetиков rutinsko profilaktično ne predpišemo
Bevacizumab	Metotreksat	
Bleomicin	Regorafenib	
Rituksimab	Sorafenib	
Vinblastin	6- tiogvanin	
Vinorelbin	Mefalan	
Vinkristin	Klorambucil	
Trametinib	Dabrafenib	
Erlotinib		

1. Preprečevanje slabosti in bruhanja ob sistemskem zdravljenju

Za preprečevanja nauzeje in bruhanja predpisujemo zdravila z antiemetičnim delovanjem, kot so serotoninjski antagonisti, sistemski glukokortikoidi, antagonisti receptorjev NK 1, dopaminski antagonisti in benzodiazepini (1,3,6). Skupine zdravil z antiemetičnim delovanjem so prikazane v tabeli 2.

Tabela 2: Skupine zdravil z antiemetičnim delovanjem in priporočeni odmerki

<u>Serotoninjski (5HT3) antagonisti</u> Dolansetron 100 mg p.o. Ondansetron 8-16 mg i.v. (16-24 mg p.o.) Granisetron 1 mg i.v. (2 mg p.o.) Palonosetron 0.25 mg i.v.
<u>Antagonisti receptorjev NK 1</u> Aprepitant 125 mg p.o. ali 115 mg i.v., nato 2. in 3. dan 80 mg p.o. Fosaprepitant 150 mg i.v.
<u>Glukokortikoidi</u> Deksametazon 12 mg i.v. (p.o.), nato 2-3 dni po 8 mg p.o. Metilprednizolon 125 mg i.v., nato 2 dni po 16-32 mg p.o.
<u>Benzodiazepini</u> Diazepam 5-10 mg p.o. (i.v.) Lorazepam 1-2.5 mg p.o. (i.v.) Alprazolam 0.25-2 mg p.o. Midazolam 7.5-15 mg p.o.
<u>Dopaminski antagonisti</u> Metoklopramid 10-30 mg p.o. (i.v.) Haloperidol 1-2 mg p.o. (1-3 mg i.v.) Domperidon 20 mg p.o. med obroki hrane in pred spanjem
<u>Antihistaminiki</u> H2 blokatorji ali inhibitorji protonske črpalke

ZGODNJA SLABOST

Za preprečitev zgodnje slabosti se antiemetična terapija aplicira že pred začetkom aplikacije sistemskega zdravljenja, pokriti mora prvih 24 ur. Glede na emetogen potencial sistemskega zdravljenja se odločamo za vrsto profilaktične terapije (Tabela 1).

POZNA SLABOST

Pri visoko emetogenih shemah sistemskega zdravljenja se poslužujemo profilaktične terapije ves čas, ko se le-ta lahko pojavi. To pomeni, da bolnik antiemetike prejema še 2 do 4 dni po zaključenem krogu sistemskega zdravljenja. Priporočeno je predpisovanje aprepitanta in sistemskega glukokortikoida. Podrobnejše terapijo prikazuje tabela 1 in 2.

ANTICIPATORNA SLABOST

Anticipatorna slabost z ali brez bruhanja se pojavi v okoli 20% bolnikov na sistemskem zdravljenju, delež teh bolnikov pa v zadnjih letih upada predvsem zaradi razvoja na področju antiemetične terapije. Prvi korak pri preprečevanju anticipatorne nauzeje je izbira optimalne antiemetične terapije ob vsakem ciklusu terapije. Predlagajo tudi nemedikamentozne terapije, kot so hipnoza, sprostitvene tehnike,...

Terapija izbora so anksiolitiki, kot na primer lorazepam in aprazolam, v kombinaciji z drugimi antiemetiki. S terapijo začne bolnik na večer pred dnevom ciklusa sistemskega zdravljenja. Pozorni moramo biti pri starejših bolnikih, pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo, tem bolnikom predpišemo nižji odmerek 2- 3 dnevno v primeru tesnobe, in odmerek prilagajamo oziroma titriramo.

PREBIJAJOČA SLABOST IN BRUHANJE

Prebijajoča slabost in bruhanje je pogosto terapevtski izziv. Lažje je namreč preprečiti slabost in bruhanje, kot ju zdraviti. Glavno vodilo zdravljenja prebijajoče slabosti in bruhanja je dodajanje zdravil iz drugih skupin, pri čemer nobena skupina zdravil nima prednosti. Pred naslednjim ciklom sistemskega zdravljenja je potreben razmislek o prilagoditvi antiemetičnega zdravljenja in po potrebi dodati zdravila iz drugih skupin vključno s terapijo antacidi.

2. Zdravljenje slabosti in bruhanja

Pri obravnavi bolnika s slabostjo ali bruhanjem je potrebno izključiti druge možne vzroke. Ti so pri onkoloških bolnikih lahko zapora prebavnega trakta, zasevki v centralnem živčnem sistemu, hiperglikemija, hiperkalcemija, elektrolitske motnje, uremija, vestibularne motnje, sočasna terapija (npr. opiat), anksioznost in drugi (1,3,6).

Veliko lahko bolnik vpliva na zmanjšanje slabosti že s prehranjevalnimi navadami, npr. s pogostejšim uživanjem manjših obrokov, uživanjem zdrave in lahko prebavljive hrane, ki naj bo sobne temperature. Z uporabo H2 blokatorja ali zaviralca protonske črpalke lahko preprečimo dispepsijo.

Tabela 3: Stopnje slabosti po CTCAE kriterijih
 (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events)

1	2	3	-	-
Izguba apetita brez sprememb v prehrabnih navadah	Zmanjšan vnos hrane, vendar brez izgube teže, dehidracije ali podhranjenosti	nezadosten vnos kalorij s hrano ali tekočino, potrebna hospitalizacija	/	/

Tabela 4: Stopnje bruhanja po CTCAE kriterijih
 (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events)

1	2	3	4	5
1 - 2 epizodi bruhanja v 5 minutah, v 24 urah	3 - 5 epizod bruhanja v 5 minutah, v 24 urah	≥ 6 epizod bruhanja v 5 minutah, v 24 urah, potrebna hospitalizacija	Življenje ogrožujoče, urgentno stanje	Smrt

Pred odločitvijo o načinu zdravljenja slabosti in bruhanja najprej opredelimo stopnjo oziroma »gradus« le- tega po CTCAE kriterijih (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (7). Stopnje slabosti in bruhanja po CTCAE kriterijih so navedene v tabelah 3 in 4.

Obravnavna slabosti in bruhanja ob sistemski terapiji v kombinaciji z radioterapijo

Incidenca in stopnja slabosti in bruhanja zaradi obsevanja sta odvisni od mesta obsevanja in načina le- tega, od bolnika (spol, starost) in od sočasnega zdravljenja s sistemsko kemoterapijo (1,3). Obsevanje celotnega telesa je povezano z visokim tveganjem za slabost, obsevanje zgornjega dela trebuha pa z zmernim tveganjem za slabost. Terapija izbora za profilaktično zdravljenje slabosti zaradi obsevanja so serotoninski antagonisti, ondansetron ali granisetron, z ali brez deksametazona. Ko gre za kombinirano zdravljenje, se za antiemetično profilakso odločimo glede na stopnjo emetogenosti sistemske terapije. Zdravljenje slabosti in bruhanja po obsevanju vodi radioterapevt onkolog.

Zaključek

Slabost in bruhanje sta najpogostejša neželena učinka sistemskega zdravljenja. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka na področju razumevanja patofiziologije slabosti in bruhanja, kar je omogočilo bolj usmerjeno in učinkovito preprečevanje in zdravljenje. Z uporabo novejših zdravil, kot so serotoninski antagonisti in NK-1 antagonisti, se je izboljšala kvaliteta življenja onkoloških bolnikov, ki prejema sistemsko terapijo. Cilj obravnave je preprečiti razvoj slabosti in bruhanja.

Viri:

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. V.2.2014 (on line). Dosegljivo 12.11.2014 s spletne strani: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
2. Pajk B. Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi zdravljenja s citostatiki. Onkologija 2003; 8: 80-83.
3. 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 (5):v232-v243.
4. Hesketh PJ. Pathophysiology and prediction of chemotherapy- induced nausea and vomiting. UpToDate. Dosegljivo 10.06.2014 s spletne strani: www.uptodate.com.
5. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer therapy. J Clin Oncol 1997;15:103-109.
6. Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy- induced nausea and vomiting. UpToDate. Dosegljivo 10.06.2014 s spletne strani: www.uptodate.com.
7. CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events– CTCAE v4.03:2010.