

Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi zdravljenja s citostatiki

Bojana Pajk

Najpogostejši neželen učinek, ki ga navajajo bolniki po zdravljenju s citostatiki (kemoterapiji), sta slabost in/ali bruhanje (S/B), ki lahko močno vplivata na vsakdanje življenje, bolnikovo kvaliteto življenja ter tudi na potek in sprejemanje zdravljenja s kemoterapijo.

Namen antiemetičnega zdravljenja je povsem preprečiti S/B, ki sta posledica zdravljenja s kemoterapijo. Idealnega antiemetika nimamo, vendar pa lahko danes ob poznavanju emetogenosti citostatikov in drugih dejavnikov, ki so udeleženi pri pojavu S/B, ocenimo tveganje za S/B pri vsakem posameznem bolniku in predpišemo ustrezno antiemetično zaščito.

Ob današnji pogostnosti raka in multidisciplinarnem pristopu k njegovemu zdravljenju se nedvomno vsak zdravnik srečuje z bolniki, ki zaradi raka prejemajo kemoterapijo in imajo po njem bolj ali manj izraženo S/B. Ob tem se prav gotovo zastavljajo vprašanja, obravnavana v prispevku.

ZAKAJ PRIDE PO ZDRAVLJENJU S CITOSTATIKI DO S/B?

Citostatiki povzročijo S/B s poškodbo celic v prebavilih ali z direktnim delovanjem na kemoreceptorsko cono in center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Na vseh teh območjih se nahajajo številni receptorji za nevrotansmitterje, njihova aktivacija s citostatiki ali njihovimi presnovki pa povzroči S/B. Od nevrotansmitterjev, udeleženih pri S/B, ima najpomembnejšo vlogo serotonin, ki deluje prek serotoninskih receptorjev (5HT3) v tankem črevesu in osrednjem živčevju. Poleg serotoninskih receptorjev so pri nastanku S/B udeleženi še acetilholinski, glukokortikoidni, histaminski, kanabinoidni, opiatni in neurokinin-1 (NK1) receptorji, ki se nahajajo v centru za bruhanje in vestibularnih centrih možganov.

KAKŠNE VRSTE S/B POZNAMO?

Slabost in bruhanje, ki sta posledica zdravljenja s kemoterapijo, delimo glede na čas pojavljanja na **akutno** (prvih 24 ur po aplikaciji citostatikov) in **pozno** (po več kot 24 urah). Akutna S/B se navadno pojavi nekaj minut do nekaj ur po aplikaciji citostatika in izzveni v 24 urah. Najhujša je 5–6 ur po kemoterapiji. Odvisna pa je tudi od spodaj opisanih posameznikovih lastnosti. Pozna S/B pa nastopi več kot 24 ur po kemoterapiji. Najpogosteje se pojavi po aplikaciji cisplatina, karboplatina, ciklofosfamida v visokih odmerkih, doksorubicina. Pozna S/B po aplikaciji cisplatina je najbolj izražena po 48–72 urah in lahko traja 6–7 dni.

Anticipatorna S/B je opredeljena kot S/B, ki se pojavi še pred aplikacijo citostatikov in je navadno psihogeno pogojena s prejšnjo slabo izkušnjo oziroma slabim nadzorom akutne slabosti. Pogostejša je pri mlajših bolnikih.

Slabost in bruhanje, ki se pojavita kljub antiemetični profilaksi in zahtevata dodatno zdravljenje, imenujemo **prebijajoča S/B**.

O **refrakturni S/B** govorimo, če se pojavi med zaporednimi cikli kemoterapije kljub antiemetični profilaksi in dodatnemu zdravljenju. V tem primeru moramo vedno pomisliti še na kakšen drug vzrok za S/B.

ZAKAJ SAMO PRI NEKATERIH BOLNIKIH PRIDE DO S/B?

Stopnja in trajanje S/B sta odvisna od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije citostatika, pa tudi od starosti, spola in drugih posameznikovih lastnosti. Vemo, da je tveganje za pojav slabosti večje pri mlajših bolnikih, zlasti pri mladih ženskah. Poleg tega je S/B bolj izražena pri bolnikih z anamnezo potovalne slabosti, pri bolnicah, ki so imele S/B v nosečnosti, pri tistih, ki jih je že vnaprej strah S/B ali so že doživeli slabo izkušnjo v smislu S/B, npr. ob prejšnjem zdravljenju s kemoterapijo. Manj nagnjeni k S/B so bolniki, ki redno uživajo alkohol. Poleg tega ne smemo pozabiti, da je S/B lahko prisotna že pred zdravljenjem s citostatiki zaradi napredovale maligne bolezni ali morebitne spremljajoče bolezni. V tem primeru je vzrok nastanka S/B drugačen in mora biti tudi pristop k zdravljenju takega bolnika usmerjen k zdravljenju vzroka.

Citostatike po stopnji emetogenosti delimo v več skupin, glede na pojav akutne S/B, če bolniki ne prejmejo antiemetične profilakse. V literaturi je pogosta tudi delitev citostatikov v skupine po stopnji emetogenosti, in sicer je to delitev po Heskethu.

Po stopnji emetogenosti ločimo citostatike na:

- zelo emetogene, pri 90 % bolnikov pride do akutne S/B (po Heskethu stopnja 5)
- srednje-močno emetogene, akutna S/B se pojavi pri 30–90 % bolnikov (po Heskethu stopnja 3 in 4)
- malo emetogene, akutna S/B se pojavi pri 10–30 % bolnikov (po Heskethu stopnja 2)
- zelo malo emetogene, akutno S/B povzročijo v manj kot 10 % (po Heskethu stopnja 1)

Natančneje so citostatiki po stopnji emetogenosti in predvideno antiemetično zdravljenje za posamezno skupino predstavljeni v tabeli 1.

Tabela 1. Citostatiki po stopnji emetogenosti in priporočeno antiemetično zdravljenje

Stopnja emetogenosti po Heskethu	Antiemetična profilaksa
<p>Stopnja emetogenosti 1 (< 10 %)</p> <p>Asparaginaza Alfa interferon Bleomicin Busulfan (ne za VD- terapijo) Klorambucil (per os) Fludarabin Hidroksiurea Imatinib Melfelan Metotreksat (< 50 mg/m²)</p>	<p>Merktopurin Retuksimab Tiogvanin Trastuzumab Vinblastin Vinkristin Vinorelbin</p> <p>Antiemetikov rutinsko profilaktično ne damo</p>
<p>Stopnja emetogenosti 2 (10–30 %)</p> <p>Citarabin Capecitabin Docetaksel Doksorubicin (liposomalni) Metotreksat (50–250mg/m²) 5-fluorouracil < 1000 mg/m²</p>	<p><u>Akutna S/B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKK, • Metoklopramid, tietilperazin • Brez profilakse • 5-HT3 rutinsko ne dajemo <p><u>Pozna S/B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rutinsko antiemetikov ne damo
<p>Stopnja emetogenosti 3 (30–60 %)</p> <p>Ciklofosfamid < 750 mg/m² Ciklofosfamid (per os) Doksorubicin < 20–59 mg/m² Epirubicin < 90 mg/m² Oksaliplatin > 75 mg/m² Metotreksat 250–1000 mg/m² Mitoksantron < 15 mg/m² Interleukin 2 > 12–15 milijonov enot/m²</p>	<p><u>Akutna S/B:</u> 5HT3 + GKK <u>Pozna S/B:</u> GKK ali metoklopramid (izjemoma 5 HT3)</p>
<p>Stopnja emetogenosti 4 (60–90 %)</p> <p>Busulfan > 4 mg/d Karmustin < 250 mg/m² Doksorubicin > 60 mg/m² Epirubicin > 90 mg/m² Melfelan > 50 mg/m² Ciklofosfamid > 750–1500 mg/m² Metotreksat > 1000 mg/m²</p>	<p><u>Akutna S/B:</u> 5HT3 + GKK <u>Pozna S/B:</u> 5HT3 + GKK ali metoklopramid + GKK</p>
<p>Stopnja emetogenosti 5 (> 90 %)</p> <p>Karmustin > 250 mg/m² Cisplatin > 50 mg/m² Ciklofosfamid > 1500 mg/m² Dakarbazin Mekloreタミン Streptozocin</p>	<p><u>Akutna S/B:</u> 5HT3 + GKK <u>Pozna S/B:</u> 5HT3 + GKK ali metoklopramid + GKK</p>

GKK: glukokortikoidi, 5HT3: serotoninški 5HT3-antagonisti

Učinkovitost teh antagonistov lahko povečamo, če dodamo glukokortikoide (deksametazon ali metilprednisonol). Pri preprečevanju pozne S/B so 5HT3-antagonisti manj učinkoviti kot pri preprečevanju akutne S/B. Za zdravljenje zlasti pozne S/B, za zdravljenje S/B pri nizko emetogenih shemah in v primeru bruhanja kljub antiemetični profilaksi s 5HT3-antagonisti in glukokortikoidi, so še vedno pomembna zdravila iz skupine dopaminskih antagonistov, npr. metoklopramid, pa tudi tietilperazin, haloperidol in anksiolitiki. Anksiolitiki sicer sami po sebi niso učinkoviti kot antiemetiki, uporabljamo pa jih skupaj z drugimi antiemetiki, zlasti pri anticipatorni S/B.

Čas in način odmerjanja antiemetikov (tabela 3)

Za zagotovitev maksimalne antiemetične zaščite damo antiemetike profilaktično 30 do 60 minut pred kemoterapijo in nato z njimi nadaljujemo glede na predvideno trajanje emetične aktivnosti danega citostatika, največkrat je to pri zmernih emetogenih citostatikih še 1–3 dni po kemoterapiji, po cisplatinu navadno še 3–5 dni.

Priporočeno je **peroralno** dajanje antiemetikov. Intravensko ima prednost le pri bolnikih, ki tablet zaradi S/B ne morejo zaužiti. **Dokazano je, da so peroralno dani antiemetiki enako učinkoviti in varni kot parenteralno dani antiemetiki, poleg tega so cenejši.**

KAKO S/B PREPREČUJEMO IN ZDRAVIMO?

Vrste antiemetikov

Slabost in bruhanje omilimo ali preprečimo z antiemetiki. Zdravila z bolj ali manj izraženim antiemetičnim delovanjem so prikazana v tabeli 2. Pomembno prelomnico v preprečevanju in zdravljenju akutne S/B po citostatikih predstavlja razvoj antiemetikov iz skupine antagonistov serotoninških (5HT3) receptorjev. Tudi v Sloveniji imamo danes na tržišču tri zdravila iz te skupine, in sicer granisetron, ondansetron in tropisetron. Učinkovitost omenjenih antiemetikov je primerljiva, če se dajejo ob upoštevanju njihovih farmakoloških lastnosti. Najpogostejša neželena učinka 5HT3-antagonistov sta glavobol in zaprtje.

Tabela 2. Zdravila z antiemetičnim delovanjem

- Seroninški (5HT3) antagonisti
dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron
- Glukokortikoidi
deksametazon, metilprednisonol
- Dopaminski antagonisti
metoklopramid, butirofenoni (droperidol, haloperidol, domperidon), proklorperazin, phenotiazini (tietilperazin)
- Benzodiazepini
lorazepam, diazepam, alprazolam, midazolam
- Antihistaminiki (difenhidramin)
- Kanaboidi
- Antagonisti receptorjev NK1 (aprepitant)

Tabela 3. Priporočeni odmerki pri nas registriranih antiemetikov

Serotoninski (5-HT₃) antagonisti (1x/dan)		
Ondansetron	16–24 mg p. o. ali	8–32* mg i. v. (pozna S/B 2 x 8 mg p. o.)
Granisetron	2 mg p. o. ali	1–3* mg i. v. (pozna S/B 2 mg p. o.)
Tropisetron	5 mg p. o. ali	5 mg i. v. (pozna S/B 5 mg p. o.)
Dopaminski antagonisti (3-4x/dan)		
Metoklopramid	20–30 mg p. o. ali i. v.	
Tietilperazin	10 mg p. o., supp ali i. v. (pri nas 6,5 mg!)	
Kortikosteroidi (1x/dan)		
Deksametazon	20 mg i. v. (pozna S/B 2 x 4–8 mg i. v.) ! p. o. nimamo	
Metilprednizolon	125 mg i. v. (pozna S/B 2 x 16–32 mg p. o.)	
Drugi (1-4x/dan); v kombinaciji z zgoraj omenjenimi		
Anksiolitiki: lorazepam p. o. ali s. l. (0,5–2 mg), alprazolam, diazepam		
Butirofenoni: haloperidol (1–2 mg per os/4–6 ur ali 1–3 mg i. v.), domperidon, 20 mg p. o. med obroki hrane in pred spanjem		
*tako velike odmerke uporabljamo le pri zelo emetogenih kemoterapevtskih shemah, ki vključujejo odmerke cisplatina > 50 mg/m ² , zlasti če je pozitivna anamneza o nagnjenosti k S/B in pri obsevanju vsega telesa (TBI)		

Izbor antiemetikov glede na vrsto kemoterapije

Za preprečevanje in zdravljenje S/B po citostatikih danes pri srednje-močno in zelo emetogenih citostatikih uporabljamo 5HT₃-antagoniste (granisetron, ondansetron, tropisetron), največkrat v kombinaciji z glukokortikoidi. Za antiemetično profilakso pri malo in zelo malo emetogenih citostatikih, teh antagonistov rutinsko ne uporabljamo.

Pri zdravljenju bolnikov s kombinirano kemoterapijo določimo najbolj emetogen citostatik v kemoterapevtski shemi in glede na tega predvidimo profilaktično antiemetično zdravljenje, ocenimo tudi, kaj k emetogenosti kemoterapevtske sheme prispevajo drugi citostatiki (aditivni učinek).

Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo več dni zapored, antiemetike predpišemo profilaktično glede na dane citostatike in za preprečevanje pozne S/B s profilakso nadaljujemo še 1–3 dni.

Zdravljenje anticipatorne S/B

Najučinkovitejše zdravljenje anticipatorne S/B je, če preprečimo njen nastanek z ustrezno profilakso že ob pričetku zdravljenja s kemoterapijo. Najpogostejši vzrok za to obliko S/B je namreč negativna izkušnja. Če se anticipatorna S/B kljub vsemu pojavi, priporočamo uporabo anksiolitika, ki ga bolnik prične jemati že dan pred pričetkom zdravljenja s kemoterapijo in z njim nadaljuje skupaj z drugimi antiemetiki še nekaj dni. Priporočila se tudi uporaba različnih sprostivnih tehnik.

Zdravljenje S/B, ki nastopi kljub antiemetični profilaksi

Pri bolnikih, ki v okviru antiemetične profilakse prejemajo 5HT₃-antagonist in glukokortikoide v priporočenih odmerkih za preprečevanje S/B, navadno ne večamo odmerkov že danih zdravil, ampak dodamo zdravila, kot sta metoklopramid ali tietilperazin (± haloperidol, ± anksiolitik). Pri bolnikih, ki v antiemetičnem profilaktičnem

zdravljenju še niso prejeli 5HT₃-antagonistov (nizko emetogena shema), dodamo 5HT₃-antagonist. To upoštevamo tudi ob naslednjih cikli kemoterapije.

Kadar S/B kljub prej omenjenemu antiemetičnemu zdravljenju ne preneha (refraktorna S/B), je poleg intenzivnega antiemetičnega zdravljenja potrebna še parenteralna hidracija in prehrana bolnika. Predvsem je v takem primeru treba izključiti morebitne druge vzroke za nastalo S/B, kot so npr. ileus, obstipacija, možganski zasevki, elektrolitne motnje, okužba, uremija, druga emetogena zdravila (npr. opiati, antibiotiki, antimikotiki), gastropareza. Če je vzrok za refraktorno S/B res kemoterapija, moramo razmisliti o zamenjavi kemoterapevtske sheme.

ALI BOLNIKI, KI SE ZDRAVIJO Z OBSEVANJEM, POTREBUJEJO PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE Z ANTIEMETIKI?

V nasprotju s kemoterapijo je zdravljenje z obsevanjem lokalna oblika zdravljenja.

Ali bolnik potrebuje profilakso z antiemetikom, je odvisno od obsevanega mesta. Ali je antiemetična zaščita potrebna, določi zdravnik radioterapevt. Načeloma velja, da je antiemetična profilaksa potrebna pri obsevanju vsega telesa, obsevanju polovice telesa, obsevanju kraniospinalnega predela in kadar je v obsevalnem predelu zgornji del trebuha (tabela 4). Če gre za kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem, antiemetično profilakso predpišemo glede na emetogeni potencial dane kemoterapije.

Tabela 4. Priporočila za antiemetično profilakso pri obsevanju

Tveganje za S/B	Obsevalno polje	Priporočena antiemetična zaščita
veliko	TBI*	pred vsako frakcijo 5HT ₃ -antagonist
zmerno	HBI** zgornji trebuh trebuh + medenica plaščno polje kraniospinalni predel	pred vsako frakcijo 5HT ₃ -antagonist ali dopaminski antagonist
majhno	drugi predeli	nič oziroma po potrebi
*obsevanje vsega telesa (angl. TBI - total body irradiation); **obsevanje polovice telesa (angl. HBI - half body irradiation)		

NOVI ANTIEMETIKI

Čeprav ju na slovenskem tržišču še ni, naj omenim dva nova antiemetika, ki sta v Ameriki registrirana že nekaj mesecev, v Evropi pa ravnokar. To sta aprepitant, ki spada med nevrokininske (NK1) antagoniste, in palonosetron, ki je 5HT₃-antagonist, vendar z vsaj 30-krat večjo afiniteto do 5HT₃-receptorja od sedanjih 5HT₃-antagonistov. Palonosetron se v do sedaj opravljenih kliničnih raziskavah ni izkazal za učinkovitejšega od drugih 5HT₃-antagonistov, njegova edina prednost je, da je zaradi podaljšane razpolovnega časa za preprečevanje akutne in pozne S/B potrebno le enkratno odmerjanje. Aprepitant pa je nedvomno pomemben antiemetik, saj je edini iz skupine NK1-antagonistov, ki blokirajo vezavo substance P na NK-1-

receptor v osrednjem živčevju. V kombinaciji s 5HT3-antagonistom in glukokortikoidi pomembno izboljša nadzor zlasti pozne S/B pri zdravljenju z zelo emetogenimi kemoterapevtskimi shemami, zlasti s tistimi, ki vključujejo cisplatin.

ZAKLJUČEK

Posledica zdravljenja s kemoterapijo in/ali obsevanjem sta lahko S/B. Naš cilj je z antiemetično profilakso preprečiti pojav akutne in pozne S/B. Antiemetično profilakso predpišemo glede na emetogenost citostatikov v kemoterapevtski shemi in glede na dejavnike tveganja za S/B pri posameznem bolniku. Vedno predpišemo najmanjši maksimalno učinkovit odmerek antiemetika, ki ga damo 30 do 60 minut pred kemoterapijo. Priporočeno je peroralno dajanje. Vedno razmislimo o možnosti pojava neželenih učinkov predpisanih antiemetikov, o morebitnih posledicah za bolnika, pri neučinkovitem antiemetičnem zdravljenju pa o drugih možnih vzrokih za S/B pri bolniku z rakom. Razvoj novih antiemetikov, zlasti antagonista NK1-receptorja, nedvomno predstavlja večji nadzor zlasti pozne S/B pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo s cisplatinom; upamo lahko, da bo omenjeno zdravilo kmalu tudi na slovenskem tržišču.

Literatura:

1. ESMO Minimum Clinical Recommendations (www.esmo.org); 2002.
2. Gralla RJ, Osoba D, et al: Recommendations for the use of antiemetics: Evidence based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999; 17: 2971-2994.

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines: Antiemesis version 2. 2003.
4. Schnell FM: Chemotherapy induced nausea and vomiting: The importance of acute antiemetic control. Oncologist 2003; 8: 187-198.
5. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15: 103-109.
6. Hesketh PJ. Comparative review of 5HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy induced nausea and vomiting. Cancer Invest 2000; 18: 163-173.
7. Italian Group for Antiemetic Research. Double blind dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin induced acute emesis. J Clin Oncol 1998; 16: 2937-2942.
8. Aapro MS, Thuerlimann B, Sessa C, De Pree C et al.: A randomized double blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethason in the prophylaxis of chemotherapy induced delayed emesis. Ann Oncol 2003; 14: 291-297.
9. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer 2003; 39: 1074-1080.

