

## **PROFILAKSA IN ZDRAVLJENJE POSLEDIC ZDRAVLJENJA PRI RAKAVIH KRVNIH BOLEZNIH**

*Dušan Andoljšek*

### ***Izvleček***

*Problemi v zvezi s specifičnim zdravljenjem rakavih krvnih bolezni so podobni kot pri drugih oblikah in lokalizacijah raka, pa tudi različni.*

*Anemija in nagnjenost h krvavitvam zaradi trombocitopenije sta posledica bolezni in zdravljenja. Pravočasno in pravilno substitucijsko zdravljenje anemije in trombocitopenije zagotavlja, da ne bo znakov in posledic anemije, zlasti pri starostnikih, in krvavitv. Krvavitve zaradi trombocitopenije so lahko usodne. Število trombocitov, pri katerem začnemo profilaktično zdravljenje s transfuzijo trombocitov, je verjetno manjše od tistega, ki velja ta čas v klinični praksi.*

*V obdobju aplazije se kljub preventivnim ukrepom okužbam zaradi nevtropenije ni mogoče izogniti. Zdraviti začnemo takoj s kombinacijo antibiotikov, če nismo uspešni dodamo antimikotik. Zdravljenje kasneje lahko spremenimo skladno in sicer z izidi bakterioloških preiskav.*

*Podporno zdravljenje z enteralno in parenteralno prehrano individualno prilagodimo stanju in potrebam bolnika. Dobro telesno stanje bolnika olajša zdravljenje in izboljša možnost za ugoden izid, seveda pa tudi skrajša čas rehabilitacije.*

### ***Ključne besede***

*Zdravljenje rakavih krvnih bolezni, posledice zdravljenja raka, zapleti zdravljenja rakavih krvnih bolezni*

### ***Uvod***

Nekateri problemi v zvezi s specifičnim zdravljenjem rakavih krvnih bolezni so po eni strani podobni kot pri drugem raku, npr. navzea in bruhanje po citostatikih, bolečina. Po drugi strani pa so pri rakavih krvnih boleznih nekatere posebnosti.

Okužbe in krvavitve so, tudi pri naravnem poteku bolezni, kar pogoste in lahko že ob samem odkritju bolezni. Zdravljenje, če prištejemo tudi presaditev kostnega mozga, je intenzivno in zato povezano z zapleti, npr. z okužbo zaradi nevtropenije in motene imunske odzivnosti in s krvavitvami, zaradi trombocitopenije. Zdravljenja v bolnišnici so pogosta in se izmenjujejo z ambulantnim zdravljenjem. Večine kroničnih rakavih krvnih bolezni, npr. plazmocitom, prava policitemija, esencialna trombocitemija, z današnjimi načini zdravljenja ne moremo pozdraviti. Zdravljenje traja do konca življenja. Številne bolezni, npr.

plazmocitom, mielodisplastični sindrom, so v drugi polovici življenja in zato so poleg ostarelosti tudi druge hkratne bolezni. Te omejujejo intenzivnost zdravljenja in so neizčrpen vir zapletov. Pogosto so vzrok za neugoden ali celo smrtni izid krvne bolezni. Razen z rakavo krvno boleznijo in onkološkim zdravljenjem imamo opravka tudi z drugimi stanji, kot so srčno popuščanje in motnje srčnega ritma, poslabšanje sladkorne bolezni, ledvična insuficienca, okužbe, posledice dolgotrajnega ležanja.

Preprečevanje in zdravljenje posledic specifičnega zdravljenja sta sestavni in nujni del zdravljenja, dajeta večjo kakovost življenju in večata bolnikove izgleda za izboljšanje in ozdravljenje.

## **Anemija in krvavitve**

Anemija nastane že v začetku kot posledica bolezni in zdravljenja, redko pa šele v izteku rakavih krvnih bolezni. Anemija se izboljša, če je zdravljenje osnovne bolezni uspešno. Transfuzija je vedno simptomatsko zdravljenje, kadar ni drugega zdravljenja ali kadar bolnik čaka na izboljšanje zaradi specifičnega zdravljenja rakave krvne bolezni. Takojšnje izboljšanje, ki je pri hudi anemiji potrebno, dosežemo le s transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Odgovor, tj. zvečanje koncentracije hemoglobina, je od bolnika do bolnika različen. V povprečju zveča 1 enota krvi koncentracijo hemoglobina za 10 g/l oziroma hematokrit za 3%. To zvečanje lahko izmerimo šele po 24 urah, ko se prostornina plazme vrne na normalno. Če ni lastne produkcije eritrocitov, porabi povprečna odrasla oseba 24 ml/dan koncentriranih eritrocitov, kar znese približno 2 enoti/2 tedna. Učinek transfuzije je lahko krajši, če so eritrociti mehanično ali imunsko poškodovani (1).

Mladi bolniki imajo malo simptomov in znamenj, tudi če je anemija huda. Drugače pa je pri starostniku, ko zaradi že zmerne anemije postane vrtoglav, pada in ima poškodbe, pojavi se srčno popuščanje, stenokardije (2). Transfuzije koncentriranih eritrocitov damo, preden se pojavijo znaki hude anemije. Zatem vzdržujemo posameznemu bolniku prilagojeno koncentracijo hemoglobina (stopnjo anemije). Transfuzijo eritrocitov damo ambulantno, če je tudi drugo zdravljenje ambulantno.

Krvavitve zaradi trombocitopenije so lahko že ob ugotovitvi bolezni, npr. pri akutnih levkemijah, ali pa ves čas bolezni, npr. pri nekaterih oblikah mielodisplastičnih sindromov, ali pa šele v izteku rakave krvne bolezni, npr. blastna preobrazba kronične mieloične levkemije. Zdravljenje s citostatiki poslabša trombocitopenijo ali pa jo v obdobju pocitostatske aplazije kostnega mozga povzroči. Trombocitopenija se, tako kot anemija, izboljša, če je specifično zdravljenje bolezni učinkovito.

Transfuzije trombocitov damo za ustavljanje krvavitve ali pa da jo preprečimo. Znani so podatki o uporabi transfuzije trombocitov v bolnišnicah in klinikah Univerze Minnesota, ZDA: 86% vse količine porabijo onkohematološki bolniki, tretjina tega se porabi za ustavljanje krvavitve in dve tretjini za preprečevanje (3). Domnevamo lahko, da je podobno pri nas, podatkov o tem pa ni.

Ni znano število trombocitov, pri katerem pride do krvavitve. Obstaja premil odnos med številom trombocitov in tveganjem za krvavitve. Krvavitve so lahko pri kateremkoli številu trombocitov. V klinični praksi damo transfuzijo trombocitov profilaktično, in sicer ko se število trombocitov zmanjša na  $20 \cdot 10^9/L$ . Verjetno pa je število trombocitov, ko začnemo s transfuzijami profilaktično, lahko še manjše,  $10 \cdot 10^9/L$  (3, 4). Ugotovili so, da to ne zveča število krvavitev in smrti, prihrani pa krvni pripravek. Da bi vzdrževali število trombocitov  $10 \cdot 10^9/L$ , damo povprečni osebi  $3 \cdot 10^{11}$  trombocitov ali 6 enot trombocitov (3).

### **Okužbe zaradi nevtropenije**

Pri zdravljenju rakavih boleznih s citostatiki ali s presaditvijo kostnega mozga pride v obdobju aplazije do okužb, do katerih pride zaradi nevtropenije. Nastanejo kljub vsem preventivnim ukrepom in to pri večini bolnikov. Klinična slika in diagnostični postopki so enaki kot pri drugih febrilnih stanjih, le da izkustveno zdravljenje z antibiotiki začnemo takoj po odvzemu kužnin. Večinoma začnemo s kombinacijo cefalosporina tretje generacije z učinkom na pseuđomonas in aminoglikozidom oziroma vankomicinom, če je bolnik pred tem dobival kinolone ali če ugotovimo v kužninah stafilokok. Če vankomicina nismo dali spočetka, ga damo po 48 do 72 urah, če začetna kombinacija antibiotikov ni bila uspešna. Zatem sledi zdravljenje z antimikotikom, še vedno je najbolj učinkovit amfotericin B. Izkustveno zdravljenje nadaljujemo do ozdravljenja okužbe (5, 6, 7).

Znano je, da so po zdravljenju levkemij in limfomov s citostatiki in s presaditvijo kostnega mozga hude in pogosto dolgotrajne nevtropenije. Zaradi same bolezni in zaradi zdravljenja pa je motena tudi imunska odzivnost. Dani so pogoji za okužbe. Hude okužbe pri nevtropeničnih bolnikih skrajšajo življenje, zmanjšajo njegovo kakovost in so še vedno pogost vzrok smrti. Preprečevanje okužb zvečuje kakovost življenja, lahko podaljša preživetje in bistveno zmanjša stroške pri zdravljenju okužb, ki običajno poteka v bolnišnici.

Za preprečevanje bakterijskih okužb pri bolnikih z nevtropenijo rabimo kinolone. Bolniki jih dobro prenašajo, so pa relativno neučinkoviti na streptokoke in koagulaza negativne stafilokoke. Namen dajanja je, da zavremo aerobne organizme v črevesju, medtem ko anaerobna flora ostane in preprečuje kolonizacijo s patogenimi klicami. Pri večini nevtropeničnih bolnikov okužbe nastanejo s klicami, ki so v telesu, zlasti v prebavilih. Po profilaktični rabi kinolonov se lahko zveča delež okužb z rezistentnimi stafilokoki in kolonizacija črevesja z rezistentnimi po Gramu negativnimi bakterijami. Za preprečevanje sistemskih glivičnih okužb rabimo v zadnjih letih, tako kot večina hematookoloških centrov, flukonazol. Dobro se absorbira v prebavilih tudi ob prisotnosti drugih zdravil in prehaja tudi v likvor (8,9).

### **Podporno zdravljenje s prehrano**

Izguba apetita, zmanjšan vnos hrane, malabsorpcija in izguba telesne teže skoraj vedno spremljajo bolnika z rakavo krvno boleznijo. Zmanjšan vnos hrane je posledica občutka hitre sitosti, odpora do hrane in slabosti, k temu pa

prispeva tudi zmanjšanje vonja in okusa. To je najbrž delno posledica vpliva citokinov na osrednje živčevje (10). Antraciklini, ki so ključna zdravila za zdravljenje številnih rakavih krvnih bolezni, povzročijo poškodbo sluznic prebavil. Pogosto obsevamo prizadete dele telesa z ionizirajočimi žarki, celo telo pa pred avtologno in alogenično presaditvijo matičnih celic. Posledica so vnetje sluznic žrela, požiralnika in preostalih prebavil. Zato je požiranje boleče, nastanejo slabost, bruhanje, driske in malabsorpcija. Že dolgo je znano zvečanje bazalnega metabolizma pri bolnikih z rakavo krvno boleznijo. Ta se zveča pri bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo za do 40%, temu pa ne sledi zvečan vnos hrane. Tega niso ugotovili pri malignih limfomih. Če je zdravljenje boleznij uspešno, postane bazalni metabolizem zopet normalen (11, 12). Pogosta je hiperglikemija, ki je posledica odpornosti tkiv na delovanje inzulina, poteka glukoneogeneza iz aminokislin, hipermetabolizem maščob ima za posledico hiperlipidemijo in zmanjšanje maščevja v telesu. Zmanjša se masa mišic (12). Na podhranjenost pomislimo, če je neprimeren vnos hrane 1-2 tedna, če je izguba telesne teže za 5-10% prejšnje, če se indeks telesne mase (telesna teža v kg/ telesna višina v m) zmanjša pod normalnega (moški manj kot 20 kg/m<sup>2</sup>, ženske manj kot 18,7 kg/m<sup>2</sup>) (13).

Osnovno je, da pri podpornem zdravljenju s prehrano uporabimo prebavila, če le gre. Prehrana prek prebavil je cenejša kot parenteralna prehrana, sodelujejo prebavila. Ohranila naj bi se sluznica prebavil, posredno naj bi delovanje prebavil preprečevalo vdor bakterij iz črevesja v kri (12). Prehrano prilagodimo posameznemu bolniku. Za nazogastrično sondo se zaradi trombocitopenije ne odločimo. Če je pri bolniku z rakavo krvno boleznijo akutna odpoved prebavil kot posledica delovanja citostatikov in obsevanja z ionizirajočimi žarki, začnemo s popolno parenteralno prehrano. Sestavimo jo glede na trenutne potrebe bolnika iz ogljikovih hidratov, beljakovin, maščob, z dodatki vitaminov, elektrolitov in oligoelementov. Za infuzije raztopin uporabimo centralni venski kateter, prek katerega dajemo zdravila. Pri bolniku s srčnim popuščanjem in motenim delovanjem ledvic prilagodimo vnos tekočine izgubi, da ne pride do hipervoolemije in akutnega pljučnega edema.

## **Zaključek**

Zdravljenje in preprečevanje posledic specifičnega zdravljenja rakavih krvnih bolezni je podobno kot pri drugih oblikah in lokalizacijah raka. Obstajajo pa nekatere posebnosti.

Glavni problem je insuficienca kostnega mozga z anemijo, trombocitopenijo in nagnjenostjo h krvavitvam in nevtropenijo z okužbami. Preprečevanje in zdravljenje posledic specifičnega zdravljenja rakavih krvnih bolezni izboljša kakovost življenja in izgleda za daljše preživetje in ozdravljenje.

## **Literatura**

1. Ness PM, Rothko K. Principles of red cell transfusion. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Hematology: basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2241-2246.

2. Mlakar U. Patofiziologija in razvrstitev anemij. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO DZS; 1988:1054-56.
3. Kickler ThS. Principles of platelet transfusion therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 2000: 2248-2251.
4. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni A. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with AML. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1870.
5. Mlakar U. Zdravljenje okužb pri hematološkem bolniku s hudo nevtropenijo. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7: 63-9.
6. Pretnar J. Preprečevanje in zdravljenje okužb pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7:123-29.
7. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1323-32.
8. Černelč P. Preprečevanje okužb pri bolnikih s hudo nevtropenijo. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7: 101-108.
9. Beović B. Glivične okužbe pri nevtropeničnih bolnikih. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. *Febrilna nevtropenija*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 1996: 35: suppl 7: 49-61.
10. Cederholm T, Wretling B, Hellstrom B. Enhanced generation of interleukins 1 and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease. *Am J clin Nutr*. 1997; 65: 876-82.
11. Hansell DT, Davies JW, Burns HJG. The relationship between restin energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. *Ann Surg*. 1984; 199: 292-300.
12. Aker SN, Lenssen P. Nutritional support of patients with hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 2000: 1501-1502.
13. Joint FAO/WHO/UNU expert consultation report. Energy and protein requirements. *Techn Report Ser 724*. Geneva: WHO. 1985:13.