

# AKUTNI SOPOJAVI PRI ZDRAVLJENJU S CITOSTATIKI

*Branko Zakotnik*

## Uvod

Večina bolnikov z maligno boleznijo prejema kemoterapijo ambulantno. Bolniki pridejo zjutraj v ambulantno, opravijo osnovne krvne preiskave in če so v redu, prejmejo kemoterapijo in odidejo domov. Če pride do sopojavov, se ponavadi obrnejo na svojega, osebnega ali dežurnega zdravnika. Zato je zelo pomembno, da ta zdravnik prepozna sopojave in pravilno ukrepa. Namen tega prispevka je, da opozorim na najpogostejše sopojave - mielosupresijo in infekcije, slabost in bruhanje, okvare sluznic in prebavne motnje - pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo in kako pri tem smiselno ukrepamo. Težave, ki jih pripisujemo sopojavom kemoterapije so lahko tudi posledica osnovne bolezni zato je treba te bolnike pregledati še posebno natančno.

## Mielosupresija in infekcije

Mielosupresija je posledica zmanjšanega nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu, in sicer zaradi toksičnega učinka citostatikov. Vse krvne celice v kostnem mozgu nastajajo iz matičnih krvnih celic, ki imajo sposobnost samoobnove, zato je mielotoksičnost reverzibilna. Trajanje mielosupresije je za različne citostatike različno dolgo, običajno je najbolj izražena 7.-14. dan po aplikaciji citostatikov in izzveni po 21-28 dneh. Običajno je zaradi zdravljenja s citostatiki bolj ali manj prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Največkrat je najbolj in najprej izražena prizadetost levkocitov, zlasti je pomembna prizadetost nevtrofilcev. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija.

Anemija lahko opredelimo kot stanje, kjer je zmanjšana celotna masa eritrocitov v obtoku. Težave, ki jih povzročata anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika. Običajno nastopijo simptomi počasi nastajajoče anemije pri vrednostih hemoglobina okoli 70 g/l. Najpogostejši simptomi so na srcu in ožilju (palpitacije, dispnoe, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) in centralnem živčnem sistemu (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspčnost). Kadar je anemija simptomatska, jo zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Obetajoč način zdravljenja anemije nekaterih bolnikov z maligno boleznijo je tudi s humanim rekombinantnim eritropoetinom, ki je rastni dejavnik za celice rdeče krvne vrste.

O trombocitopeniji govorimo, kadar je število trombocitov v krvi manjše od normalnega (manj kot  $140 \times 10^9/l$ ). Posledica trombocitopenije so lahko krvavitve. Krvavitve so v koži (purpura, petehije), sluznicah ali notranjih organih. Lahko so spontane, zaradi poškodb, vnetja, razjed ali ob operacijah. Krvavitve so redke, kadar je število trombocitov večje od  $20 \times 10^9/l$ . V primeru krvavitve zaradi trombocitopenije bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri trombocitopenijah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, se priporoča profilaktično dajanje transfuzij trombocitov pri vrednostih trombocitov nižjih od  $20 \times 10^9/l$ .

Levkopenija je zmanjšanje števila levkocitov (granulociti, limfociti, monociti) v krvi pod  $4.0 \times 10^9/l$ . Pri zdravljenju s citostatiki je zlasti pomembno absolutno število celic granulocitne vrste - nevtrofilcev. Neutropenija je zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev v krvi pod  $2.0 \times 10^9/l$ . Neutropenija pri bolniku z maligno boleznijo pomeni dodatno tveganje za okužbo. Tveganje je zlasti veliko, če se zniža absolutno število nevtrofilcev pod  $0,5 \times 10^9/l$ . Če pri takem bolniku enkrat izmerimo temperaturo nad  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$  ali dva - ali večkrat v 12 urah nad  $38 \text{ }^\circ\text{C}$ , govorimo o febrilni neutropeniji (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužb, kot so septični šok ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS). Pri več kot 60 % bolnikov z FN ne ugotovimo običajnih kliničnih znakov okužbe. Pomembno je, da se tega zavedamo, saj tako lahko preprečimo pozne zaplete okužb, ki so lahko smrtni. Po odvzemu kužnin bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti povzročiteljem, ki so najverjetnejši povzročitelji okužbe pri neutropeničnih bolnikih. Bolnike, pri katerih je pričakovani čas trajanja neutropenije krajši od 7 dni in so brez mukozitisa, diareje, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno z monoterapijo (ponavadi ciprofloksacin  $2 \times 500\text{mg}$ ). Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje neutropenije daljše od 7 dni ali so hemodinamsko nestabilni, zdravimo v bolnišnici s kombinacijo antibiotikov.

## **Slabost in bruhanje**

Pri bolnikih, ki jih zdravimo s kemoterapijo (KT) slabost in bruhanje (S/B) običajno delimo na:

- **anticipatorna** - pred ali med aplikacijo KT
- **akutna** - 0-24h po KT
- **kasna** - 24h do več dni po KT

Pri bolnikih, ki prejemajo KT opredelimo ali gre za anticipatorno S/B, akutno S/B ali kasno S/B in glede na to ustrezno ukrepamo (Tabela 1). Katere antiemetike bomo uporabljali, je odvisno vrste S/B, od tega kako emetogeno je zdravljenje in od karakteristik bolnika.

**Tabela 1: Priporočene kombinacije in odmerki antiemetikov pri odraslem glede na emetogenost KT in vrsto S/B (\* emetogenost brez zdravljenja z antiemetiki)**

**AKUTNA S/B:**

<b>HUDO EMETOGENA KT (S/B &gt; 90 %)*</b>	<b>VISOKO EMETOGENA KT (S/B 60-90 %)*</b>	<b>SREDNJE EMETOGENA KT (S/B 30-60 %)*</b>	<b>NIZKO EMETOGENA KT (S/B &lt; 30 %)*</b>
cisplatin (>= 75mg) DTIC (>= 500 mg) ciclofosamid (> 1 g) citarabin (>= 1 g) mechlorethamin (MOPP)	cisplatin (< 75 mg) DTIC (< 500 mg) ciclofosamid (1 g - CMF) citarabin (250 mg - 1 g) metotreksat (> 250 mg) doksorubicin (> 75 mg - CAF,CEF,CHOP) dactinomycin ifosfamid karboplatin	5-FU (> 1000 mg) asparaginaza tenipozid ciclofosamid (< 1 g, CMF,CHOP) mitomicin-C metotreksat (100-250 mg) doksorubicin (20-75 mg)	5-FU (=< 1000 mg) bleomicin melfalan vinblastin etoposide paclitaxel tiotepa metotreksat (< 100 mg) doksorubicin (< 20 mg)
<b>ZDRAVLJENJE</b>			
dex 20 mg iv 15 min <b>ALI</b> metilprednizolon 125 mg iv + ondansetron 3 x 8 mg iv (po) <b>ALI</b> tropisetron 5 mg iv (po) ± lorsilan po ali diazepam po/iv	dex 20 mg iv 15 min <b>ALI</b> metilprednizolon 125 mg iv + ondansetron 3 x 8mg iv (po) <b>ALI</b> tropisetron 5 mg iv (po) ± lorsilan po ali diazepam po/iv	dex 8 mg iv 15min <b>ALI</b> metilprednizolon 60/125 mg iv + ondansetron 8 mg iv (po) ± lorsilan po ali diazepam po	metoklopramid 20 mg iv/po ± 2-3x20mg po <b>ALI</b> domperidon 3x 10-20mg po

**KASNA S/B:**

metoklopramid 4 x 20-40 mg /dan po  
 ali domperidon 3 x 10-20 mg/dan po  
 ± metilprednizolon 16 mg/dan  
 ± lorsilan po ali diazepam po

Splošni/družinski zdravnik se bo najpogosteje srečeval s kasno S/B, ki jo tudi najtežje obvladamo. Če priporočena kombinacija za kasno S/B ni učinkovita,

bo treba zamenjati antiemetike in jih kombinirati iz različnih skupin v tabeli 2. Zelo pomembno je, da pri takem bolniku oceni hidracijo in se odloči za nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Če je to možno na domu ali ambulantno, pri bolnikih kjer to ni mogoče pa v bolnišnici.

**Tabela 2: Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju S/B**

1. <u>DOPAMINSKI ANTAGONISTI</u>	2. <u>5HT<sub>3</sub> ANTAGONISTI</u>
◇ substituirani benzamidi - metoklopramid	◇ - ondansetron ◇ - tropisetron
◇ butirofenoni - haloperidol - droperidol	3. <u>KORTIKOSTEROIDI</u>
◇ substituirani butirofenoni - domperidone	◇ - deksametazon ◇ - metilprednizolon
◇ fenotiazini	4. <u>ANKSIOLITIKI</u>
◇ derivati fenotiazinov - tietilperazin	◇ - lorazepam ◇ - diazepam

### **Okvare sluznic (mukozitisi) in prebavne motnje**

Citostatiki okvarjajo hitro se deleče celice sluznice prebavnega trakta. Posledica te okvare je najpogosteje okvara ustne sluznice, redkeje pa je prizadeta sluznica požiralnika in preostalega prebavnega trakta. Okvaro ustne sluznice - stomatitis povzročajo številni citostatiki, najpogosteje metotreksat, doksorubicin, epidoksorubicin, 5-FU in ciklofosamid. Stomatitis se pojavi nekaj dni po aplikaciji kemoterapevtika. Prvo znamenje je ponavadi rdečina ustne sluznice, ki pa lahko hitro napreduje v razjede. Razjede predstavljajo razgaljeno mesto, na katerega se rade naselijo bakterije in glive. Okvare ustne sluznice so zlasti nevarne ob nevtropeniji. Za preprečevanje stomatitisa so pomembni skrbna ustna nega, redno čiščenje zob z mehкими ščetkami ter izpiranje ust s solnimi raztopinami ali z adstringensi. Ob razvitem stomatitisu pa je potrebna intenzivna lokalna terapija z adstringensi, antibiotiki in antimikotiki. Ob zvišani telesni temperaturi je umestna sistemska aplikacija antibiotika. Hrana mora biti takšna, da mehanično, kemično ali termično ne draži poškodovane sluznice.

Ezofagitis je manj pogost kot stomatitis. Ponavadi nastane takrat, ko je sluznica ezofagusa še dodatno v obsevalnem polju. V tem primeru moramo že preventivno poskrbeti, da je hrana primerna, da ne povzroči draženja sluznice. Preventivno lahko uporabimo sukralfat, ki naredi zaščitno oblogo na sluznici. Če pride do težav, dodamo še antacide. Na okvarjeno sluznico požiralnika se zelo rade naselijo glivice, zato priporočamo preventivno antimikotično zdravljenje.

Spremembe na sluznici prebavnega trakta lahko zaradi uporabe kemoterapevtikov pripeljejo do drisk. Pogosto povzroča drisko citostatik 5-FU, zlasti če

bolnike zdravimo z dolgotrajnimi infuzijami s tem zdravilom. Pomembno je simptomatsko zdravljenje, ki je povsem enako simptomatskemu zdravljenju diareje iz kateregakoli drugega vzroka.

Driska po citostatskem zdravljenju ne nastane vedno zaradi okvare sluznice prebavnega trakta. Nov citostatik iz skupine topoizomeraznih inhibitorjev irinotekan velikokrat povzroči hude driske takoj po zdravljenju. Ponavadi jo spremljajo trebušne kolike, soljenje, slinjenje in potenje in je posledica akutnega holinergičnega sindroma, ki ga uspešno zdravimo z atropinom. Še nevarnejša pa je kasna driska, ki se pojavi več kot 24 ur po zdravljenju z irinotekanom in je posledica okvare sluznice. Tu pa se zahteva skrben nadzor bolnika ter ob dobri hidraciji zdravljenje z loperamidom.

Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov lahko povzročijo okvaro avtonomnega živčevja, ki se izrazi nekaj dni po citostatskem zdravljenju v obliki kolik ter obstipacije, stanje pa se lahko slabša do paralitičnega ileusa. Težave večinoma minejo v dveh tednih ob konzervativnem zdravljenju, omilimo pa jih lahko s preventivnimi blagimi odvajali in mehčalci stolice.

## **Zaključek**

Ker je vedno več bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo ambulantno, mora biti splošni/družinski zdravnik seznanjen s tem kako ukrepati pri akutnih sopojavih zaradi teh zdravil. V prispevku so navedeni najpogostejši sopojavi pri zdravlilih, ki jih pri teh bolnikih uporabljamo rutinsko. Nekateri bolniki pa sodelujejo v kliničnih raziskavah, ki vključujejo nova zdravila, katerih sopojavi še niso povsem znani. Na to je treba tudi pomisliti, ko pregledujemo te bolnike.

## **Literatura**

1. Vovk M. Febrilna nevtropenija-definicija. In: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. Febrilna nevtropenija. Med Razgl 1996; 35: suppl 7 :1-6.
2. Pajk B. Mielosupresija in infekcije. ESMO-EONS Postgraduate Course. CYTOSTATIC AGENTS- DELIVERY AND TOXICITY, Onkološki inštitut, Ljubljana 8-10 April 1999.
3. Čufer T. Stranski učinki citostatskega zdravljenja - gastrointestinalna toksičnost ESMO-EONS Postgraduate Course. CYTOSTATIC AGENTS- DELIVERY AND TOXICITY, Onkološki inštitut, Ljubljana 8-10 April 1999.