

IZKUŠNJE PACIENTOV, KI SE ZDRAVIJO S TARČNIMI ZDRAVILI – PREDSTAVITEV RAZISKAVE

Nataša Žižmond, dipl. m. s.

Klinika Golnik – Univerzitetna klinika za pljučne bolezni
in alergijo Golnik
natasa.zizmond@klinika-golnik.si

IZVLEČEK

V zadnjih letih se pri zdravljenju raka uveljavljajo tudi tarčna zdravila. Čeprav so bolj selektivna kot citostatiki, se njihove tarče nahajajo tudi na zdravih celicah, zato niso povsem brez neželenih učinkov, ki se kažejo predvsem s spremembami na koži, nohtih, laseh ter z diarejo. Za zdravljenje pljučnega raka sta se med zdravili, ki delujejo na EGFR receptor, za učinkoviti izkazali mali molekuli gefitinib in erlotinib. V Bolnišnici Golnik je bila izvedena raziskava pri pacientih s pljučnim rakom z namenom prikazati, kako tarčna zdravila (gefitinib in erlotinib) vplivajo na telesno in funkcionalno počutje ter čustveno in socialno doživljanje. Raziskava je potekala s pomočjo vprašalnika, ki ga je izpolnilo 30 pacientov. Rezultati so pokazali, da imajo tarčna zdravila največji vpliv na telesno počutje pacientov. Na čustvenem področju so pacienti najbolj izpostavili strah in neprijetne občutke zaradi videza kože. Neželeni učinki tarčnih zdravil so paciente ovirali pri vsakodnevnih aktivnostih in gospodinjskih opravilih. Na socialnem področju so pacienti izražali vpliv na stike z drugimi ljudmi. Največ jih je izrazilo skrb glede tega, da videz kože razkriva njihovo bolezen drugim ljudem.

Ključne besede: pljučni rak, tarčna zdravila, neželeni učinki, kvaliteta življenja.

TEORETIČNA IZHODIŠČA

TARČNA ZDRAVILA

Sistemsko zdravljenje raka se je začelo že pred nekaj desetletji s hormonskim in citostatskim zdravljenjem. V zadnjih letih pa v zdravljenje vstopajo tudi tarčna zdravila. Danes uvrščamo med tarčna zdravila za raka tista, ki delujejo na natančno določene tarče v rakavi celici. Poznamo več vrst tarč oziroma prijemališč delovanja tarčnega zdravljenja, pa tudi več različnih vrst zdravljenja. Tarčna zdravila lahko razdelimo glede na njihovo delovanje; tj. na katero tarčo (molekularni označevalec) oziroma na katero celično signalno pot delujejo. Po mehanizmu delovanja ločimo monoklonska protitelesa in male molekule. Glede na tarčo, na katero delujejo, pa razdelimo tarčna zdravila na:

- inhibitorje angiogeneze,
- zdravila, ki delujejo na zunajcelično komponento družine receptorjev EGFR,
- zdravila, ki delujejo na tirozin kinazno komponento družine receptorjev EGFR,
- zdravila, ki imajo svoje prijemališče na različnih drugih signalnih poteh in
- večtarčna zdravila (Snoj in Čufer, 2007).

Predpogoj za učinkovito tarčno zdravljenje je dobro izbrana tarča in razvoj nanjo usmerjenega specifičnega zdravila. Ker tarčna zdravila delujejo na natančno določeno tarčo v ali na rakavi celici, je za uspeh zdravljenja pomembno, da je omenjena tarča ali signalna pot, na katero zdravilo deluje, aktivna. Pogoj je tudi pravilno določena tarča v tumorju vsakega pacienta. Tarčo moramo znati prepoznati in določiti na posameznem tumorju. Z metodami molekularne onkologije določamo tumorske molekularne označevalce (Snoj in Čufer, 2007).

Odločitev o zdravljenju pacienta z nedrobnoceličnim pljučnim rakom temelji na dokazu prisotnosti aktivirajočih mutacij gena za receptor epidermalnega ravnega faktorja (EGFR). V primeru, da so v vzorcu tumorja prisotne aktivirajoče mutacije gena za EGFR, je pacienta smiselno zdraviti z inhibitorjem tirozinskih kinaz. Aktivirajoče mutacije gena za EGFR so prisotne v približno 15-ih % pacientov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, za katere je značilno, da so pogostejše ženske, nekadilke, s histološkim tipom žleznega raka. Pri teh pacientih pričakujemo zelo dober odgovor na zdravljenje z tirozin kinaznim inhibitorjem in daljše preživetje (Kern, 2010).

EGFR je transmembranski glikoprotein, ki se nahaja tako na površini zdravih (epitelijske in mezenhimske) kot tumorskih celic različnih rakov. Receptor je sestavljen iz zunajceličnega dela, kamor se veže ligand, transmembranskega dela in znotrajceličnega dela, ki ima tirozinkinazno aktivnost (Čufer et al, 2011).

Pri zdravljenju pljučnega raka so se do sedaj izkazala za učinkovita tarčna zdravila, ki delujejo na EGFR in zdravila, ki delujejo na VEGF (žilni rastni dejavnik). Med zdravili, ki delujeta na EGFR receptor sta se za učinkoviti izkazali predvsem mali molekuli gefitinib in erlotinib (Čufer, 2010).

NEŽELENI UČINKI TARČNIH ZDRAVIL

Na žalost tudi tarčna zdravila niso povsem specifična, saj so njihove tarče – prijemališča delovanja – nahajajo tudi na zdravih celicah organizma. V rakasto spremenjenih celicah so te poti le bolj izražene. Zato tudi tarčna zdravila niso povsem brez neželenih učinkov (Snoj in Čufer, 2007).

Najpogostejši neželeni učinki erlotiniba in gefitiniba so kožne spremembe (izpuščaj, suha koža, ragade), diareja, spremembe nohtov in las.

Izpuščaj

Pojavi se pri 80–86 % pacientov od enega do dva tedna po začetku jemanja zdravil. Pred pojavom izpuščajev se najprej pojavi rdečica kože s pekočim občutkom. Ker so izpuščaji podobni aknam, jih imenujemo tudi aknam podobni izpuščaji. Večinoma se pojavijo po obrazu, temenu, prsih in hrbtu. Včasih se naknadno ognojijo ali postanejo srbeči. Raziskave kažejo, da bi bil pojav izpuščajev na koži lahko napovedni dejavnik oz. pokazatelj uspešnosti zdravljenja. Zlasti izpostavljeni so predeli, kjer je koža zelo suha; tam nastanejo razpoke. Pojavljajo se predvsem na rokah in nogah (Ocvirk, 2009).

Za preprečevanje ali omilitev izpuščajev je potrebna skrbna nega in higiena kože ter uporaba krem z ureo, ki kožo vlaži. Lahko se uporablja tudi mazila, ki vsebujejo vitamin K1, včasih tudi antibiotike. Koža naj bo zaščitena pred soncem, pacienti naj uporabljajo udobna, bombažna oblačila.

Diareja

Diareja se navadno pojavi od enega do dva tedna po začetku zdravljenja. Pomembno je preprečevanje dehidracije in skrbna anogenitalna nega. Pacient mora biti poučen, da zaužije dovolj tekočine, prilagodi prehrano, se izogiba svežih sadnih sokov in pije raje kamilični ali borovničev čaj. Pomembno je, da pacient ne uživa hrane, ki vsebuje laktozo, to je mleka in mlečnih izdelkov. Izogiba naj se mastne in močno začinjene hrane ter hrane z veliko vlakninami. Uživa naj raje blago hrano, kot so npr. banane, bel riž, krekerje, testenine, perutnino ... Uporablja se tudi zdravilo loperamid, ki zmanjšuje črevesno peristaltiko (Borštnar et al., 2007).

Paronihija

Pri 16–20 % pacientov zdravljenih z zaviralci EGFR se lahko pojavijo tudi spremembe kože okoli nohtov, ki se kažejo z bolečino, oteklino, rdečino in razpokami. Koža okoli nohtov postane zelo suha in razpokana, na koncih prstov se lahko začne lupiti. Poleg tega lahko oteče obnohtna kožica, nekateri nohti se lahko tudi vrastejo. Spremembe nohtov se pojavijo tedne ali mesece po začetku zdravljenja. Tako kot kožni izpuščaj se lahko stanje nohtov med zdravljenjem izboljša ali poslabša (Ocvirk, 2009).

Spremembe las

Spremembe na lasih se pojavijo približno od dveh do treh mesecev po začetku jemanja zdravil. Postanejo tanki, lomljivi ali kodrasti. Včasih pride do povečane rasti dlak na obrazu, trepalnice in obrvi se lahko podaljšajo (Ocvirk, 2008).

Neželeni učinki tarčnih zdravil so večinoma obvladljivi, vendar je kljub temu včasih potrebno odmerek zdravila prilagoditi ali zdravljenje začasno prekiniti. Ker takšno zdravljenje poteka izven bolnišnice, torej na pacientovem domu, pa je velikega pomena sodelovanje pacienta pri zdravljenju. Pacient mora biti poučen o načinu jemanja zdravil, možnih interakcijah, neželenih učinkih in ukrepih za preprečevanje in lajšanje le-teh.

Vpliv tarčnih zdravil na kvaliteto pacientovega življenja je proučevalo več raziskav. Wagnerja in Lacouture-ja je leta 2007 zanimal vpliv kožnih sprememb EGFR inhibitorjev na telesno, čustveno, socialno in funkcionalno počutje pacientov. V raziskavo sta zajela 20 pacientov in 12 zdravstvenih delavcev, s katerimi sta opravila intervju. Raziskava je pokazala, da imajo kožne spremembe, ki jih povzročajo EGFR inhibitorji, največji vpliv na telesno počutje pacientov. Simptomi, kot so boleča, pekoča in razdražena koža, so vplivali na spanje in na vsakodnevne aktivnosti. Pacienti so ocenili vpliv na socialnem področju kot zmeren, vendar se je med intervjujem pokazalo, da je ta vpliv prav tako zelo pomemben. Poročali so tudi o opustitvi socialnih aktivnosti. Na čustvenem področju so pacienti izpostavili skrb, frustracije, depresijo in skrb, da njihovo stanje kože razkriva, da imajo resno bolezen.

RAZISKAVA

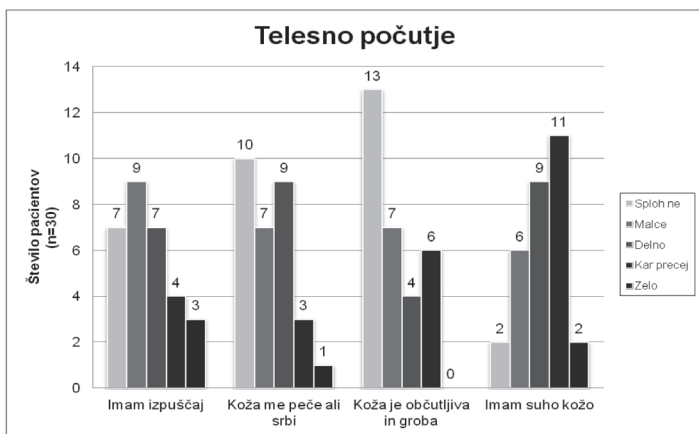
Metode

Na Kliniki Golnik je od maja do decembra 2011 potekala raziskava, v kateri so pacienti s pljučnim rakom, ki prejemajo tarčna zdravila, s pomočjo vprašalnika ocenjevali, kako neželeni učinki tarčnih zdravil vplivajo na njihovo

telesno in funkcionalno počutje ter na socialno in čustveno doživljanje. Sodelovalo je 30 pacientov, od tega 27 žensk in 3 moški. Pacienti so bili naslednje starosti: 8 pacientov do 60 let, 7 pacientov 60–70 let, 10 pacientov 70–80 let in 5 pacientov nad 80 let. Povprečna starost je bila 67 let. Izobrazbena raven je bila nizka: 12 z osnovno šolo, 13 s srednjo šolo, 4 z višjo/visoko šolo in 1 s fakulteto. V povprečju so zdravila jemali 8 mesecev, in sicer: 1–3 mesece (9 pacientov), 4–6 mesecev (4 pacienti), 7–9 mesecev (9 pacientov), 10–12 mesecev (3 pacienti) ter več kot 1 leto (5 pacientov).

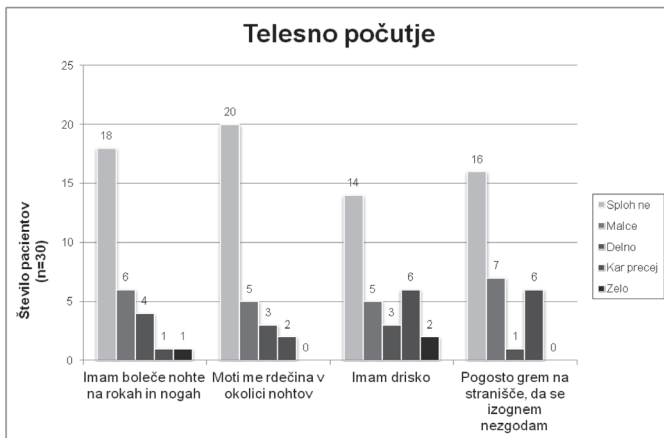
Vprašalnik je vseboval vprašanja s področja telesnega in funkcionalnega počutja ter socialnega in čustvenega doživljanja. Odgovori so bili navedeni stopenjsko od 0 (sploh ne) do 4 (zelo). Odgovori so se nanašali na počutje zadnjih 7 dni.

Rezultati



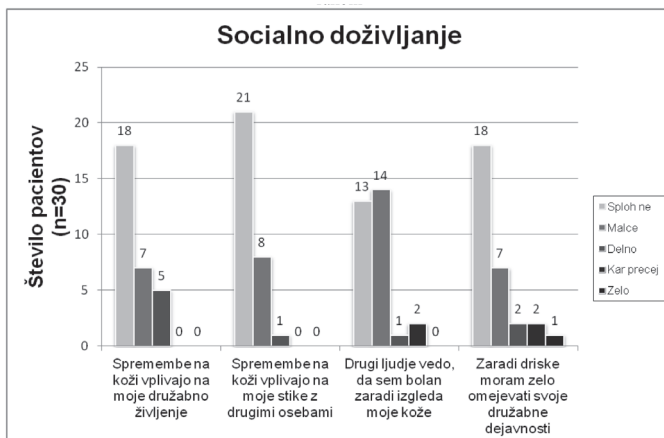
Graf 1. Stanje kože pacientov s pljučnim rakom, ki se zdravijo s tarčnimi zdravili

Graf 1 prikazuje stanje kože pri pacientih, ki prejemajo tarčni zdravili gefitinib ali erlotinib. Pri večini pacientov je prisotna suha koža, tri četrtnine pacientov ima izpuščaj (3 pacienti zelo izrazitega). Dve tretjini pacientov navaja, da jih koža srbi ali peče. Več kot polovica pacientov ima občutljivo in grobo kožo.



Graf 2. Vpliv sprememb nohtov in driske na telesno počutje pacientov s pljučnim rakom

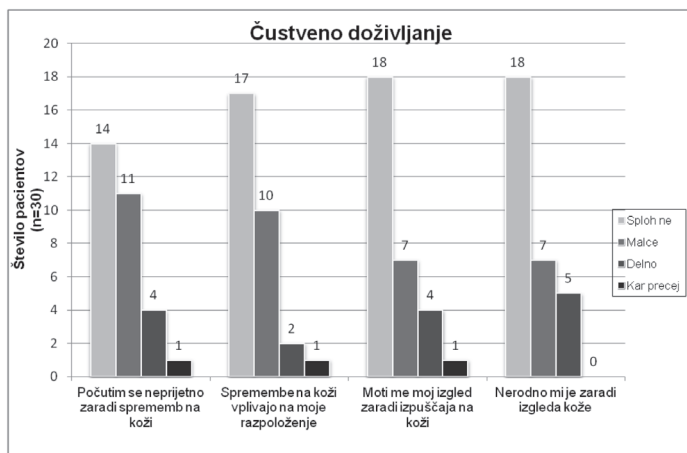
Graf 2 prikazuje vpliv sprememb nohtov in diareje na telesno počutje. Težave z nohti ima manj kot polovica pacientov. Diarejo navaja več kot polovica pacientov, od tega 6 kar precej izrazito in 2 zelo izrazito. Skoraj polovica pacientov gre zato pogosteje na stranišče.



Graf 3. Vpliv tarčnih zdravil na socialno doživljanje pacientov s pljučnim rakom

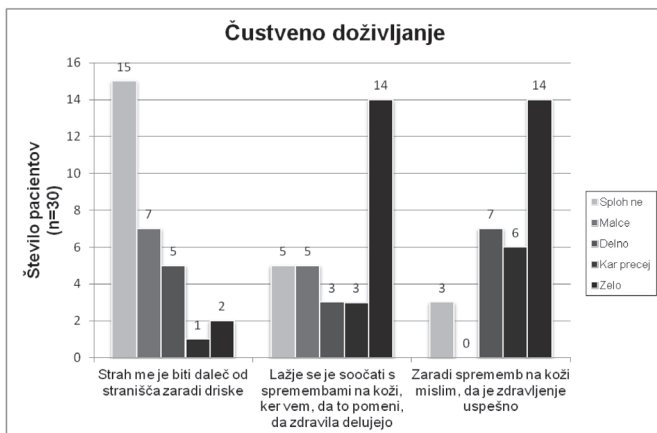
Graf 3 prikazuje vpliv neželenih učinkov gefitiniba in erlotiniba na socialno doživljanje pacientov. Manj kot polovica pacientov je mnenja, da spremembe

na koži vplivajo na njihovo družabno življenje. Slaba tretjina jih meni, da spremembe na koži vplivajo na stike z drugimi ljudmi. Dobra polovica jih meni, da drugi ljudje vedo, da so bolni zaradi videza kože. Več kot tretjina pacientov omejuje družabne dejavnosti zaradi diareje.



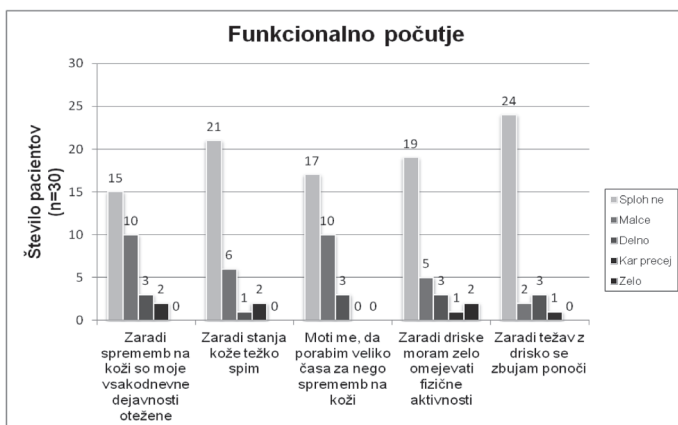
Graf 4. Vpliv tarčnih zdravil na čustveno doživljanje pacientov s pljučnim rakom

Graf 4 prikazuje vpliv neželenih učinkov tarčnih zdravil na socialno doživljanje pacientov. Več kot polovica pacientov se počuti neprijetno zaradi sprememb na koži. Da spremembe na koži vplivajo na njihovo razpoloženje, je menila slaba polovica pacientov. Več kot tretjino pacientov moti videz kože in jim je nerodno zaradi le-tega.



Graf 5. Vpliv tarčnih zdravil na čustveno doživljanje pacientov s pljučnim rakom

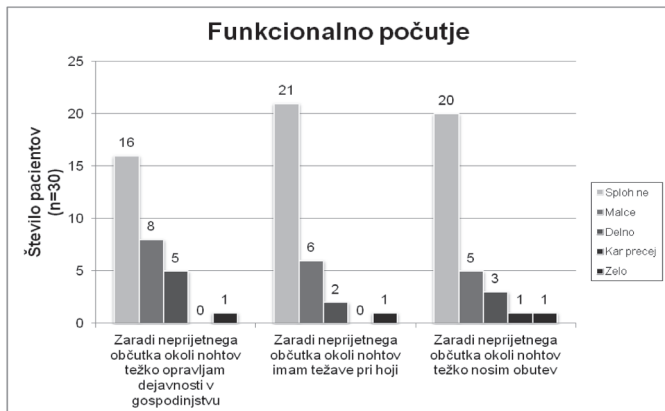
Graf 5 prikazuje, da polovica pacientov zaradi diareje občuti strah, če niso v bližini stranišča. Večina pacientov se lažje sooča s spremembami na koži, ker vedo, da to pomeni, da zdravila delujejo. Prav tako jih večina meni, da je zaradi sprememb na koži zdravljenje uspešno.



Graf 6. Vpliv tarčnih zdravil na funkcionalno počutje pacientov s pljučnim rakom

Graf 6 prikazuje, da ima polovica pacientov otežene vsakodnevne dejavnosti zaradi sprememb na koži, slaba tretjina jih zaradi tega težko spi. Skoraj

polovico pacientov moti, da porabijo veliko časa za nego sprememb na koži. Tretjina pacientov mora zaradi diareje omejevati fizične aktivnosti, 6 jih ponoči slabše spi zaradi težav z diarejo.



Graf 7. Vpliv tarčnih zdravil na funkcionalno počutje pacientov s pljučnim rakom

Graf 7 prikazuje, da ima več kot polovica pacientov težave pri gospodinjstvu zaradi neprijetnega občutka okoli nohtov. Manj kot tretjina jih ima težave pri hoji in tretjina pacientov težko nosi obutev.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

Raziskava je pokazala, da imajo tarčna zdravila velik vpliv na telesno počutje pacientov predvsem zaradi kožnih sprememb in driske. Večina anketiranih pacientov je navajala izpuščaj in suho kožo, ki jih srbi ali peče. Polovica pacientov je imela drisko. Vpliv se kaže tudi na področju socialnega doživljanja, kar se kaže v stikih z drugimi ljudmi in zavedanju, da drugi ljudje vedo za njihovo bolezen. Več kot polovica pacientov je navedla, da drugi ljudje vedo, da so bolni, ravno zaradi videza kože. Na čustvenem področju so pacienti najbolj izpostavili strah ter neprijetne občutke zaradi sprememb na koži. Več kot polovica pacientov se zaradi tega počuti neprijetno in to vpliva tudi na njihovo razpoloženje. Polovica jih občuti strah zaradi driske, če niso v bližini stranišča. Večina pacientov je povedala, da se lažje sooča s spremembami na koži, ker vedo, da zdravila delujejo. Na funkcionalnem področju ima skoraj polovica pacientov težave v gospodinjstvu. Polovica pacientov navaja, da ima težave pri vsakodnevni aktivnosti.

Izsledki raziskave kažejo vpliv tarčnih zdravil predvsem na telesno počutje. Na funkcionalnem področju so pacienti navajali predvsem težave, vezane na stanje kože in s tem povezane vsakodnevne aktivnosti. Na socialnem področju so izpostavili breme, ki ga čutijo, ker njihova koža razkriva bolezen. Pacienti se lažje soočajo s spremembami na koži, ker vedo, da zdravila delujejo, in to nam pomaga pri motiviranju pacientov za zdravljenje. Pokazalo se je tudi, da neželeni učinki dajejo pacientom upanje, da je zdravilo uspešno.

Čeprav so tarčna zdravila bolj selektivna od citostatikov, vseeno povzročajo neželeni učinke. Ti se odražajo predvsem na koži, nohtih in z diarejo. Pacienti tega ne občutijo samo telesno ampak tudi čustveno in socialno, neželeni učinki zdravil pa jih lahko ovirajo tudi pri vsakodnevnih aktivnostih. Tako kožne spremembe kot tudi diarejo lahko v veliki meri preprečimo ali vsaj omilimo z ustreznimi ukrepi, zato je zelo pomembno, da zdravstveni delavci dobro poznamo te ukrepe in pacientu ustrezno svetujemo. Ker takšno zdravljenje poteka na pacientovem domu, je zelo pomembno sodelovanje pacienta in njegovih bližnjih, ki morajo biti dobro poučeni o ustreznih ukrepih za preprečevanje in lajšanje neželenih učinkov zdravljenja.

LITERATURA

- Borštnar S. et al. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka: kaj morate vedeti? Ljubljana: Onkološki inštitut, 2007:51-2.
- Čufer T. et al. Pomen mutacije gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč. V: Onkologija, 2011. Dostopno na: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija_letnik_XV_st2/Onkologija_december_2011_web_2_4.pdf. (15. 1. 2012)
- Čufer T. Individualizirano sistemsko zdravljenje raka pljuč. V: Kardiovaskularne bolezni in rak pljuč. Združenje pnevmologov Slovenije: Zbornik sestanka. Laško, 2010: 32-5.
- Kern I. Določanje EGFR statusa. V: Kardiovaskularne bolezni in rak pljuč. Združenje pnevmologov Slovenije: Zbornik sestanka. Laško, 2010: 29-31.
- Ocvirk J. Neželeni učinki zdravil za sistemsko zdravljenje raka na koži. V: Onkologija, 2009. Dostopno na: http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/strokovne_in_znanstvene_publikacije/onkologija/arhiv_elektronsko_dostopnih_stevilk/letnik_xiii_st_1/index.html. (30. 7. 2011)
- Ocvirk J. Neželeni učinki zdravljenja z zaviralcem EGFR - cetuksimabom. V: Onkologija, 2008. Dostopno na: http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/strokovne_in_znanstvene_publikacije/onkologija/arhiv_elektronsko_dostopnih_stevilk/letnik_xii_st_1/index.html. (30. 7. 2011)

- Ocvirk J. Peroralno sistemsko zdravljenje bolnikov s tumorji prebavil in obvladovanje neželenih učinkov. V: Kotnik M et al. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: zdravstvena nega in zdravljenje pacienta na peroralnem sistemskem zdravljenju: zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009:13-21.
- Questionnaires. Dostopno na: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> (14. 6. 2011)
- Snoj N, Čufer T. Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. V: Onkologija, 2007. Dostopno na: http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/strokovne_in_znanstvene_publikacije/onkologija/arhiv_elektronsko_dostopnih_stevilk/letnik_xi_st_1/index.html. (2. 8. 2011)
- Wagner LI, LacoutureME. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist perspective. *Oncology*.2007; volume 21,suppl.5:34-6.