



RAPORT
INSTYTUTU
OCHRONY
ZDROWIA



LECZENIE
WSPOMAGAJĄCE
U CHORYCH
NA NOWOTWORY

część 1

**Nudności
i wymioty**





RAPORT
INSTYTUTU
OCHRONY
ZDROWIA

LECZENIE
WSPOMAGAJĄCE
U CHORYCH
NA NOWOTWORY

część 1

**Nudności
i wymioty**

ISBN 978-83-935857-8-6

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia.

Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia.

Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.



Instytut Ochrony Zdrowia

ul. Ostrobramska 101A
04-041 Warszawa
e-mail: biuro@ioz.org.pl
www.ioz.org.pl

Opracowanie graficzne, dtp: Ewa Przytuła
Druk: Mazowieckie Centrum Poligrafii

Warszawa 2016



LECZENIE
WSPOMAGAJĄCE
U CHORYCH
NA NOWOTWORY

część 1

**Nudności
i wymioty**



RAPORT
INSTYTUTU
OCHRONY
ZDROWIA

AUTORZY

Tomasz Kobosz

Mariusz Kielar

Jowita Szeligowska

REDAKCJA NAUKOWA

Mariusz Gujski

Osoby, którym Instytut Ochrony Zdrowia
składa podziękowanie
za zaangażowanie w przygotowanie
niniejszej publikacji:

prof. Maciej Krzakowski

prof. Krzysztof Warzocha

dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha



WPROWADZENIE /11

1. Choroby nowotworowe – epidemiologia, leczenie i najczęstsze powikłania terapii /13

1.1 Epidemiologia /13

1.2 Skuteczność leczenia /16

1.3 Najważniejsze metody leczenia chorych na nowotwory /17

1.4 Najczęstsze działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego /18

2. Rola leczenia wspomagającego w onkologii /25

3. Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową /31

3.1 Przyczyny nudności i wymiotów /31

3.2 Podział nudności i wymiotów /32

3.3 Ocena nasilenia nudności i wymiotów /33

3.4 Patogeneza nudności i wymiotów /33

3.5 Ocena ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów u chorych leczonych przeciwnowotworowo /35

3.5.1 Potencjał emetyczny leków stosowanych w chemioterapii /35

3.5.2 Potencjał emetyczny radioterapii /36

3.6 Profilaktyka przeciwwymiotna – zasady ogólne /37

3.7 Leki przeciwwymiotne stosowane u chorych z rozpoznaniem nowotworów /39

3.7.1 Antagoniści receptora 5-HT₃ (setrony) /39

3.7.2 Antagoniści receptora neurokininy 1 (NK-1) /40

3.7.3 Kortykosteroidy /42

3.7.4 Wybrane leki uzupełniające /42

3.8 Wytyczne profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów u chorych poddawanych chemioterapii /44

3.9 Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym radioterapią /51

3.10 Rola lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w profilaktyce nudności i wymiotów /51

4. Zapobieganie nudnościom i wymiotom – wytyczne a praktyka /55

5. Podsumowanie /69



WPROWADZENIE

Nowotwory w Polsce stanowią drugą, co do częstości, przyczynę zgonów. Według danych GUS za 2012 rok śmiertelność spowodowana chorobami nowotworowymi stanowiła prawie 25% ogólnej liczby zgonów. Statystycznie na choroby nowotworowe częściej umierają mężczyźni (27%) niż kobiety (ok. 23%). Liczba zachorowań onkologicznych stale rośnie, co jest związane z wydłużeniem życia i dłuższym czasem ekspozycji na czynniki kancerogenne. Dane Polskiego Towarzystwa Onkologicznego wskazują, że do końca 2020 roku ponad pół miliona Polaków zachoruje na raka. Ze względu na rosnącą zachorowalność na choroby nowotworowe kluczową kwestią pozostaje reorganizacja opieki zdrowotnej ułatwiająca pacjentom onkologicznym dostępność do skutecznej i nowoczesnej opieki medycznej. Dla procesu koniecznych przemian fundamentalne znaczenie ma ekonomiczny aspekt funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej, ze względu na rosnące koszty leczenia i opieki nad pacjentami z nowotworem złośliwym.

Dla większości pacjentów onkologicznych pierwszym łącznikiem z systemem opieki zdrowotnej w wymiarze diagnostycznym, jak i terapeutycznym, jest podstawowa opieka zdrowotna. Na tym pułapie organizacji leczenia szczególnego znaczenia nabierają oczekiwania pacjenta związane z dostępnością do „swojego” lekarza, jak i z całościową opieką nie tylko nad pacjentem, ale całą rodziną i znajomością kontekstu socjoekonomicznego pacjenta. Tutaj również istnieją dogodne warunki do prowadze-

nia kompleksowego postępowania wspomagającego, które ze swojego założenia obejmuje leczenie objawów choroby oraz profilaktykę i leczenie powikłań terapii onkologicznej.

Jednym z najczęstszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego są nudności i wymioty. Skutki nieprawidłowego – lub zbyt późno podjętego – postępowania zapobiegającego nudnościom i wymiotom mogą być bardzo poważne, obejmując zaburzenia wodno-elektrolitowe i metaboliczne, niedożywienie, mechaniczne uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego oraz aspiracyjne zapalenie płuc.

Co więcej, konsekwencje nieleczonych nudności i wymiotów mają bezpośredni wpływ nie tylko na jakość życia pacjenta, ale także na wyniki leczenia przeciwnowotworowego. Niewłaściwe leczenie wspomagające prowadzone w tym zakresie – lub jego brak – pogarsza rokowanie pacjenta, upośledza jakość życia i negatywnie wpływa na rekonwalescencję. Dla pacjenta przewlekłe nudności i wymioty nasilające się w toku stosowanej chemioterapii i radioterapii często są również bezpośrednim powodem do zaprzestania terapii – nawet wówczas, gdy na szali stawiane jest wyleczenie z nowotworu.

Potencjalne skutki ignorowania potrzeby zapewnienia skutecznego postępowania przeciwwymiotnego – lub podejmowanie nieumiejętnych prób radzenia sobie z tym problemem – mogą zatem przesądzać o skuteczności i końcowych wynikach leczenia onkologicznego pacjenta. Rzeczywiste ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów zależy od tzw. potencjału emetycznego

podawanych leków. Istotne są także niezależne czynniki ryzyka nudności i wymiotów, do których należą młody wiek, płeć żeńska, obecność wymiotów w okresie ciąży, choroba lokomocyjna w wywiadzie oraz spożywanie alkoholu. W przypadku radioterapii częstość występowania nudności i wymiotów związana jest z rozległością obszaru napromieniania, a także sposobami frakcjonowania wiązki promieniowania.

Problem skutecznej kontroli nudności i wymiotów w przebiegu chemioterapii wymaga głębokiej wiedzy zarówno ze strony lekarzy, jak i pacjentów. Na ich występowanie w trakcie chemioterapii bardziej narażone są osoby młode doświadczające ogromnego ciosu związanego z diagnozą nowotworu oraz koniecznością gruntownego przeorganizowania swojego aktywnego dotychczas życia, aby podjąć wymagające i trudne leczenie przeciwnowotworowe. W Polsce dostępna jest większość leków antiemetycznych, które są w stanie przeciwdziałać nudnościom i wymiotom – o ile są stosowane w prawidłowy sposób, czyli przed podaniem chemioterapii. Z drugiej strony ocenia się, że

wciąż niezadowolający odsetek pacjentów w Polsce jest leczony zgodnie z obowiązującymi standardami i z wykorzystaniem wszystkich dostępnych metod profilaktyki nudności i wymiotów. Pomimo rekomendacji międzynarodowych towarzystw naukowych zalecających stosowanie substancji długo działających z grupy setronów, w Polsce wciąż nie uzyskały one refundacji, a tym samym nie są dostępne dla naszych pacjentów jako zalecana pomoc w zapobieganiu występowaniu nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii. Warto przy tym pamiętać, że zaniechanie lub niewłaściwe stosowanie przez lekarza leczenia wspomagającego w trakcie chemioterapii uważane jest przez współczesną medycynę za błąd w sztuce. Kluczem do poprawy sytuacji w tym zakresie byłoby z pewnością położenie większego, niż dotychczas, nacisku na budowanie – przez edukację – świadomości szeroko rozumianego leczenia wspomagającego w grupie lekarzy rodzinnych oraz specjalistów, a także samych pacjentów z aktywną chorobą nowotworową.



1

CHOROBY NOWOTWOROWE – EPIDEMIOLOGIA, LECZENIE I NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIA TERAPII

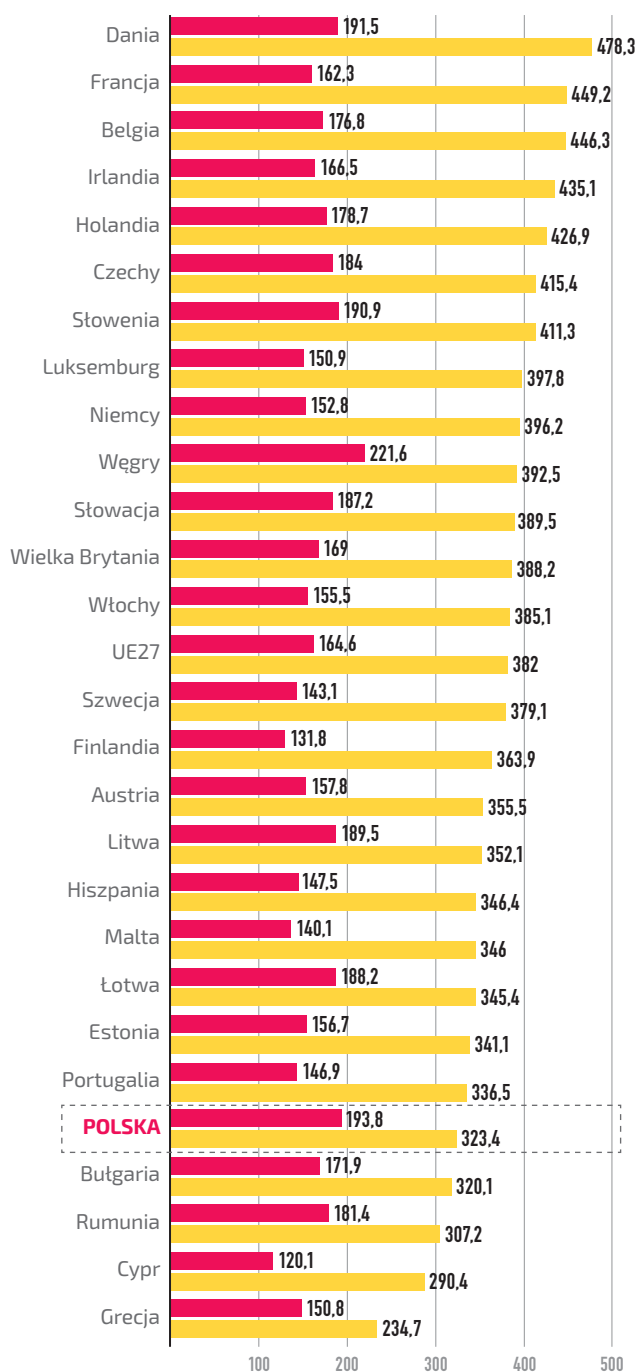
1.1

Epidemiologia

Z danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem wynika, że w 2012 r. na świecie na nowotwory zachorowało ok. 14 mln ludzi, a ok. 8,2 mln zmarło z powodu nowotworu. W Europie rozpoznanie choroby nowotworowej stawiane jest u ok. 3,4 mln osób rocznie, spośród których 1,7 mln umiera. W naszym kraju każdego roku stwierdzanych jest 155–160 tys. zachorowań na nowotwór i ok. 92 tys. zgonów.

W Polsce choroby nowotworowe stanowią drugą po chorobach układu krążenia przyczynę wszystkich zgonów (26% zgonów mężczyzn i 23% kobiet). Obecnie Polska – na tle pozostałych krajów Unii Europejskiej – wciąż jest krajem o relatywnie niskiej zapadalności, ale dużej umieralności na nowotwory złośliwe (ryc. 1.1), w tym z wysoką umieralnością z przyczyn nowotworowych w grupie osób poniżej 65. roku życia. W kolejnych latach powinniśmy liczyć się z rosnącą liczbą zachorowań i zgonów z powodu chorób nowotworowych. W ciągu dwóch najbliższych dekad liczba zachorowań, jak się przewiduje, ulegnie podwojeniu.

Prognozy dotyczące wzrostowej tendencji zachorowalności na nowotwory w najbliższej



Rycina 1.1

Szacunkowy standaryzowany współczynnik zachorowań oraz zgonów w wyniku nowotworów złośliwych na 100 tys. mieszkańców w Polsce i w krajach UE w 2012 r.

Źródło: [1] za: [2]

■ współczynnik zachorowań
■ współczynnik zgonów

przyszłości wynikają m.in. ze stale rosnącego narażenia na działanie kancerogenów oraz szybkiego starzenia się społeczeństw w kontekście ogólnego wzrostu liczby ludności. Szybkie starzenie się populacji globalnej na skutek wydłużenia przeciętnego trwania życia sprzyja wzrostowi liczby zachorowań i zgonów z przyczyn nowotworowych – kryterium wieku osobniczego jest bowiem bardzo silnym czynnikiem ryzyka w przypadku wielu nowotworów. Na przestrzeni ostatnich sześciu dekad w Polsce przeciętna długość życia wzrosła średnio o 16,64 roku w populacji mężczyzn i 19,3 roku w populacji kobiet (w 2012 roku wynosiła odpowiednio – 72,71 i 80,98 lat).

O ile w krajach rozwiniętych występowanie nowotworów złośliwych dotyczy przede wszystkim populacji powyżej 65. r.ż., o tyle w Polsce w połowie pierwszej dekady XXI wieku odsetek zachorowań na nowotwory w grupie osób poniżej 65. r.ż. wynosił prawie 40% u mężczyzn i 35% u kobiet (porównawczo w Szwecji – u mężczyzn 20% i kobiet 25%, w Wielkiej Brytanii – 25% u obu płci). Polska wyróżnia się również niekorzystnie pod względem tzw. przedwczesnej umieralności na nowotwory (osoby poniżej 65. r.ż). Co więcej, wydłużenie przeciętnej długości życia przekłada się na zwiększenie okresu ekspozycji na czynniki kancerogenne, co – jak się uważa – stanowi podstawową przyczynę obserwowanego wzrostu zachorowalności na nowotwory złośliwe.

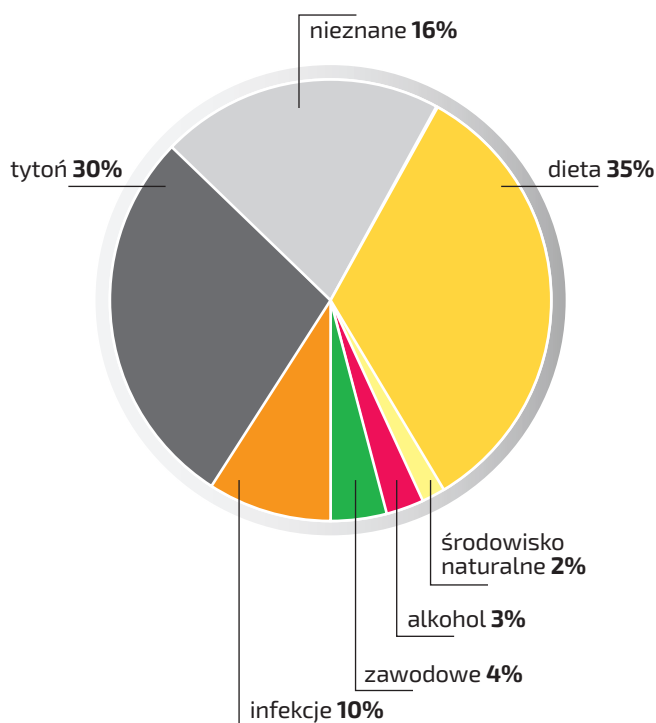
Na zwiększającą się liczbę diagnozowanych chorób nowotworowych znacząco wpływa również lepsza wykrywalność nowotworów niż w latach poprzednich.

W przypadku większości nowotworów nie zostały jak dotąd poznane i potwierdzone wszystkie czynniki wyzwalające uruchomienie procesu nowotworzenia. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że 40% spośród czynników warunkujących powstanie choroby nowotworowej odnosi się do prezentowanych

zachowań zdrowotnych w świetle współczesnego stylu życia. Ten charakteryzuje się m.in. nadmiernym, spożyciem tłustych posiłków, dietą ubogą w warzywa i owoce, w której dominuje czerwone mięso, tłuste sery i tłuszcze nasycone, nadużywanie alkoholu, niski poziom aktywności fizycznej.

Nawet w 80% przypadków złośliwych chorób nowotworowych biorą udział kancerogeny związane z indywidualnymi zachowaniami człowieka. W ok. 10% przypadków podłożem powstania i rozwoju nowotworu są rozpoznane, jak i nierozpoznane, przewlekłe infekcje wirusowe i bakteryjne związane ze stylem życia (zwłaszcza w sferze seksualnej). Stosunkowo niewielki wpływ na proces nowotworzenia ma zanieczyszczenie środowiska (ok. 2%) oraz czynniki ryzyka związane z wykonywanym zawodem (ok. 4%). Wydaje się, że o wiele większe znaczenie etiologiczne – inicjujące kaskadę

Ryc. 1.2
Przyczyny powstawania nowotworów.
Źródło: [1] za: [3]





niekontrolowanego podziału komórek – mają nierozpoznane kancerogeny, determinujące rozwój choroby nowotworowej w ok. 16%. Spośród nich jedynie palenie tytoniu stanowi potwierdzoną od ponad pół wieku przyczynę powstania i rozwoju aż 1/3 wszystkich chorób nowotworowych (ryc. 1.2).

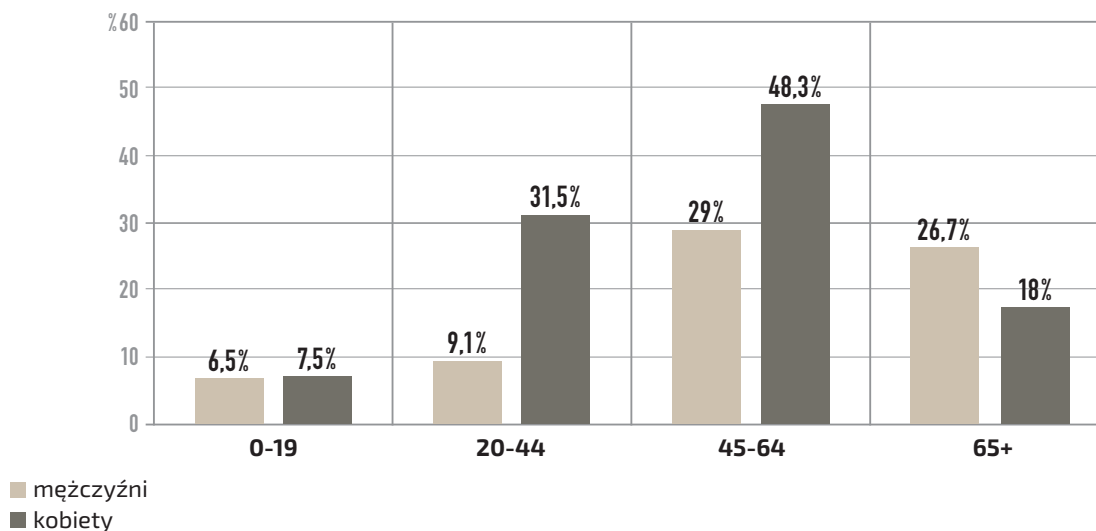
Choroby nowotworowe stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce (zaraz po chorobach układu krążenia), zaś obserwowany wzrost zachorowalności w przypadku nowotworów jest większy od dynamiki spadku umieralności z ich powodu. W opinii specjalistów postępujące starzenie się społeczeństwa polskiego oraz znaczny postęp w rozpoznawaniu i leczeniu osób dotkniętych chorobami układu sercowo-naczyniowego, w ciągu najbliższej dekady może zmienić dotychczasową kolejność i wysunąć choroby nowotworowe na pierwsze miejsce w kategorii przyczyn zgonów. Stąd też konsekwentne wdrażanie możliwie najbardziej skutecznej profilaktyki w obszarze onkologii oraz wczesna eliminacja znanych czynników

ryzyka powstania i rozwoju nowotworu należą do priorytetowych działań w dziedzinie zdrowia publicznego. Takie inicjatywy przynoszą wymierne efekty, czego dowodem może być rejestrowany spadek umieralności Polaków z powodu nowotworów ogółem (spadek ten jest szybszy w przypadku mężczyzn niż kobiet, z uwagi na zmniejszenie się liczby mężczyzn palących tytoń oraz zmian w zakresie modelu konsumpcji alkoholu).

Ekspertki prognozują, że jeśli umieralność w grupie wiekowej 25–64 lata nadal będzie się zmniejszała w takim samym tempie jak w ostatnich latach, to w przypadku mężczyzn obecny przeciętny poziom umieralności w krajach Unii Europejskiej zostanie osiągnięty ok. 2019 r. natomiast w przypadku kobiet nastąpi to dopiero około 2041 r. Obecnie nowotwory są wiodącą przyczyną przedwczesnych zgonów kobiet, stanowiąc blisko połowę wszystkich zgonów kobiet w wieku 45–64 lata oraz ponad 30% zgonów kobiet w grupie wiekowej 20–44 lata (ryc. 1.3).

Rycina 1.3

Udział zgonów z powodu nowotworów złośliwych w zgonach ogółem w podziale na grupy wiekowe w Polsce w 2011 r.
Źródło: [1] za: [4]



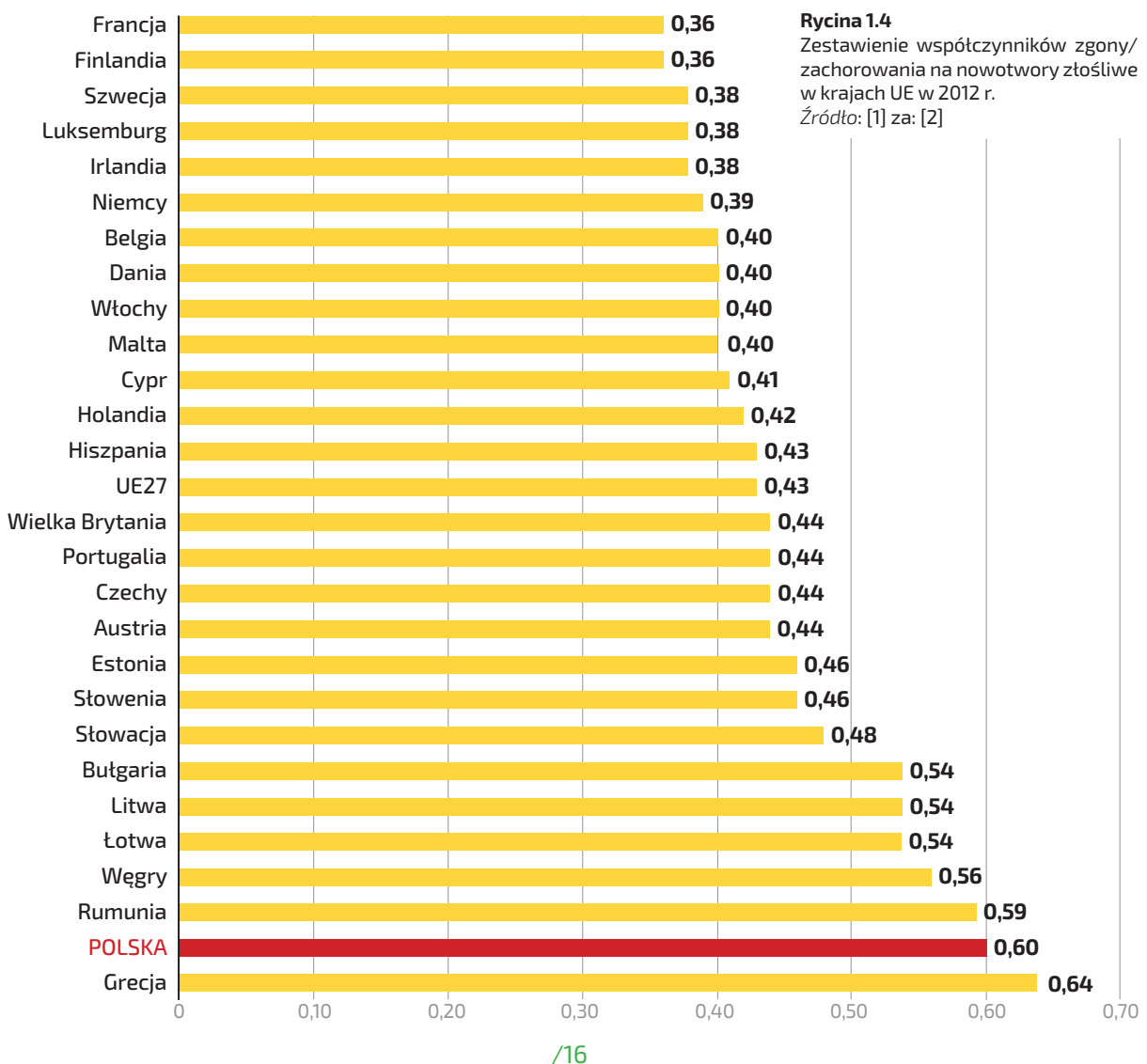
1.2

Skuteczność leczenia

Pomimo względnie umiarkowanej zapadalności na choroby nowotworowe w naszym kraju, efektywność leczenia onkologicznego w Polsce w porównaniu z innymi krajami europejskimi, choć coraz lepsza, wciąż jednak pozostawia wiele do życzenia. Widać to w stosunkowo wysokich wskaźnikach umieralności polskich pacjentów z przyczyn onkologicznych. Według danych za 2011 r. w naszym kraju nowotwory były przyczyną zgonów 92 198 osób – wśród nich 51 554 mężczyzn i 40 644 kobiet.

Podstawowym warunkiem skuteczności każdego modelu leczenia jest jego dostępność dla pacjentów. Dla porównania skali dystansu dzielącego nasz kraj od państw unijnych w zakresie walki z chorobami nowotworowymi na rycinie 1.4 zestawiono współczynniki zgonów/zachorowań na nowotwory w krajach UE.

Wartość tego współczynnika dla Polski na poziomie 0,6 wskazuje na zaległości polityki zdrowotnej w zakresie zwalczania nowotworów w Polsce – od średniej wartości tego wskaźnika dla 27 krajów UE dzieli nas 17, a od najlepszych w Europie: Francji i Finlandii aż 24 punkty procentowe.





1.3 Najważniejsze metody leczenia chorych na nowotwory

Skuteczność terapii określa najważniejszą – z perspektywy pacjenta – funkcję leczenia przeciwnowotworowego. Jednakże na model optymalnego leczenia określonego rodzaju nowotworu składa się wiele różnych rodzajów podejmowanych interwencji terapeutycznych. Ich dobór jest indywidualizowany, dostosowywany do stanu klinicznego i obciążeń zdrowotnych konkretnego pacjenta.

Każdy rodzaj terapii przeciwnowotworowej ma swój bilans korzyści klinicznych oraz działań niepożądanych, weryfikowanych w trakcie leczenia. Z uwagi na różnorodność chorób nowotworowych – jeśli chodzi o postać, lokalizację i przebieg – podejmowane leczenie jest większym wyzwaniem terapeutycznym niż w przypadku innych dolegliwości zdrowotnych.

Niezależnie od podkreślanych wcześniej trudności w poznaniu szczegółowej etiologii nowotworów, dodatkową trudność w ich leczeniu stanowi odrębność biologiczna poszczególnych nowotworów. Na jego powstanie ma wpływ wiele różnych czynników wyzwalających proces rozrostowy i występujących w odmiennych proporcjach u każdego indywidualnego pacjenta. Wczesną wykrywalność chorób nowotworowych opóźnia bezobjawowość lub niewielki zakres niespecyficznych objawów zwiastujących początkowe stadium niekontrolowanego rozrostu komórek. Późne rozpoznanie nowotworu ogranicza możliwości szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia, aczkolwiek warto wiedzieć, że związek pomiędzy wczesnym wykryciem nowotworu a zmniejszeniem umieralności często nie jest statystycznie dowiedziony. Kolejny problem generują różnice w obszarze skuteczności poszczególnych metod leczenia przeciw-

nowotworowego stosowanych u danego pacjenta. Współczesna onkologia dysponuje następującymi metodami leczenia chorych na nowotwory:

- leczenie chirurgiczne polegające na fizycznym usunięciu guza i komórek nowotworowych wokół niego;
- chemioterapia, w trakcie której stosowane są leki przeciwnowotworowe niszczące komórki rakowe;
- radioterapia, czyli wykorzystywanie promieniowania jonizującego w celu zniszczenia komórek nowotworowych;
- terapie hormonalne zmieniające sposób wytwarzania niektórych hormonów w organizmie oraz ich działanie;
- terapie celowane wykorzystujące – charakterystyczne dla poszczególnych nowotworów – zaburzenia genetyczne i molekularne;
- immunoterapia, która polega na oddziaływaniu na układ odpornościowy organizmu w celu eliminacji komórek nowotworowych.

Leczenie chirurgiczne lub radioterapia są metodami postępowania miejscowego w nowotworach litych. Coraz częściej do tych metod dołącza się leczenie systemowe, bowiem w przypadku wielu nowotworów – w szczególności o charakterze ogólnoustrojowym – postępowanie chirurgiczne lub napromienianie nie przynosi już pożądanego efektów. W sytuacji uogólnienia nowotworu leczenie polega – przede wszystkim – na chemio- i/lub radioterapii.

Efektywność oraz bezpieczeństwo leczenia choroby nowotworowej zależy więc bezpośrednio od właściwego doboru jednej lub kilku metod terapeutycznych oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie.

1.4

Najczęstsze działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego

Nawet w sytuacji prawidłowego stosowania leczenia dochodzi do wystąpienia ubocznych skutków terapii przeciwnowotworowych o charakterze łagodnym, krótkotrwałym lub też znacznie bardziej odczuwalnym dla pacjenta. Poniżej scharakteryzowano niektóre z najczęstszych działań niepożądanych, występujących w toku leczenia choroby nowotworowej, które w największym stopniu obciążają pacjenta i jego rodzinę.

NUDNOŚCI I WYMIOTY

Chemioterapia, ale także radioterapia, terapie celowane oraz terapie hormonalne mogą wywoływać nudności lub wymioty u osób leczonych. W ich przypadku pomagają zwykle leki przeciwwymiotne zapobiegające lub ograniczające występowanie tej dolegliwości. Zagadnienie zostało omówione szczegółowo w rozdziale 3. niniejszej publikacji.

ZAKAŻENIA

Na skutek obniżenia poziomu białych krwinek (tzw. stan neutropenii) w trakcie chemioterapii i niektórych terapii celowanych dochodzi do obniżenia odporności organizmu na patogeny i zwiększenia podatności na zakażenia.

Największe ryzyko wystąpienia zakażenia występuje w okresie 7–14 dni po podaniu leków przeciwnowotworowych, aczkolwiek okres ten może różnić się w zależności od stosowanego leku lub kombinacji leków. Objawami alarmującymi dla pacjenta, które wymagają niezwłocznego kontaktu ze szpitalem, są:

- temperatura ciała wyższa niż 37,5°C;
- nagłe pogorszenie ogólnego samopoczucia pacjenta, nawet przy normalnej temperaturze ciała;
- wystąpienie objawów infekcji, takich jak dreszcze, ból gardła, kaszel, biegunka lub potrzeba częstego oddawania moczu.

Radioterapia w większości przypadków ma łagodny i tymczasowy wpływ na liczbę białych krwinek. Zabieg chirurgiczny także zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, zwłaszcza w miejscu rany pooperacyjnej na skutek przerwania ciągłości powłoki skórnej.

NIEDOKRWISTOŚĆ, CZYLI ANEMIA

(obniżenie poziomu czerwonych krwinek)

Może ją powodować chemioterapia, terapie celowane, radioterapia, a czasami także zabieg chirurgiczny, powodując u pacjenta odczucie zmęczenia i pojawienie się problemów z oddychaniem.

ZASINIENIA SKÓRY I KRWAWIENIA

Chemioterapia i terapie celowane obniżają poziom płytek krwi, w efekcie czego mogą pojawić się zasinienia lub krwawienia z nieznannej przyczyny (mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, krwiste plamy lub wysypka na skórze). U niektórych pacjentów może być potrzebne przeprowadzenie transfuzji płytek.

UTRATA WŁOSÓW

Działanie niektórych leków stosowanych podczas chemioterapii może powodować wypadanie lub przerzedzanie się włosów, brwi, rzęs oraz owłosienia ciała.



Przeważnie dochodzi do tego po pierwszym cyklu chemioterapii. Włosy zaczynają odrastać po zakończeniu chemioterapii. Z kolei radioterapia powoduje lokalną utratę włosów w tym miejscu ciała, które jest nią leczone.

Włosy powinny odrosnąć po zakończeniu leczenia, lecz ostateczny efekt zależy od zastosowanej dawki promieniowania. Podobnie niektóre terapie hormonalne mogą powodować utratę włosów.

ZMĘCZENIE (UCZUCIE WYCZERPANIA)

Uczucie wyczerpania u pacjenta może wystąpić po chemioterapii, radioterapii, zabiegu chirurgicznym, terapii celowanej oraz terapii hormonalnej. Często nasila się ono pod koniec leczenia i utrzymuje przez kilka tygodni lub miesięcy po jego zakończeniu. Pomocne w jego przezwyciężeniu jest unikanie przez pacjenta przeciążeń organizmu, wydłużenie odpoczynku, wykonywanie łagodnych ćwiczeń fizycznych (np. krótkie spacery).

BOLESNOŚĆ I OWRZODZENIA JAMY USTNEJ

Powstają na skutek chemioterapii, radioterapii i działania niektórych terapii celowanych. Aby zapobiegać temu problemowi, należy myć zęby miękką szczoteczką po każdym posiłku i pić dużo płynów.

BRAK APETYTU

Występuje w przebiegu chemioterapii, radioterapii, terapii celowanych oraz hormonalnych. Nudności i/lub uczucie zmęczenia mogą być bardzo nasilone i same w sobie powodować

utratał ochoty na jedzenie. Aby przywrócić apetyt można spróbować spożywać małe, ale częste posiłki, pić napoje uzupełniające substancje odżywcze zamiast pokarmów stałych (np. owocowe koktajle typu *smoothie* lub koktajle mleczne) oraz zwiększyć kaloryczność posiłków przez dodanie do nich masła, śmietany lub pełnotłustego mleka.

ZMIANA ODCZUWANIA SMAKU

Zmiany w odczuwaniu smaków (posmak metaliczny lub brak smaku) są spowodowane przez niektóre leki stosowane w ramach chemioterapii i terapii celowanej.

Próbując poprawić smak pokarmów, można używać przypraw i marynat, spożywać zimne posiłki (smakują lepiej niż gorące dania). Warto także używać plastikowych sztućców.

WYNISZCZENIE NOWOTWOROWE (KACHEKSJA)

Terminem tym określa się zespół objawów będących wynikiem znacznego zmniejszenia lub braku apetytu z towarzyszącym jadłowstrętem prowadzący do spadku masy ciała, ogólnego osłabienia organizmu, zaburzeń hormonalnych, zaburzeń metabolicznych, zaburzeń układu odpornościowego oraz zaników mięśni, ubytków masy kostnej. Powodem rozwoju wyniszczenia jest sama choroba nowotworowa lub/i konsekwencje leczenia przeciwnowotworowego. Kacheksja występuje w ok. 60% przypadków raka okrężnicy, gruczołu krokowego, raka płuca, a najczęściej (>80%) w przebiegu raka trzustki i raka żołądka.

Zespół wyniszczenia nowotworowego ogranicza codzienne funkcjonowanie pacjenta, osłabia jego układ immunologiczny, skraca czas

przeżycia i pogarsza rokowania, a także jest przyczyną poważnego stresu zarówno u chorych, jak również rodziny pacjenta. Niestety, jak dotąd nie opracowano w pełni efektywnych metod przeciwdziałania kacheksji nowotworowej – uważa się, że jedynym skutecznym sposobem trwałego wyleczenia kacheksji jest wyleczenie samego nowotworu.

ZAPARCIA

Zaparcia pojawiają się na skutek chemioterapii, radioterapii, terapii hormonalnej oraz terapii celowanej. Mogą być również spowodowane zmniejszonym spożywaniem posiłków, niedostatecznym łagodzeniem bólu, zawrotami głowy, brakiem błonnika w diecie, przyjmowaniem niewystarczającej ilości płynów, a także brakiem ruchu. Zaparcia mogą powodować leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne stosowane przy chemioterapii. Aby przeciwdziałać zaparciom, należy włączać do diety dużo pokarmów bogatych w błonnik (pełnoziarniste płatki śniadaniowe, pełnoziarnisty chleb, brązowy ryż oraz świeże owoce i warzywa ze skórką), pić przynajmniej dwa litry płynów dziennie. Dobrze jest również wykonywać łagodne ćwiczenia fizyczne pomagające utrzymać właściwą perystaltykę jelit.

BIEGUNKA

Pojawia się w trakcie radioterapii okolicy miednicy oraz terapii celowanej. Biegunki może również powodować antybiotykoterapia. Pomocne dla pacjenta jest picie dużych ilości płynów uzupełniających utraconą wodę, unikanie alkoholu i kawy, ograniczenie spożycia błonnika, a także unikanie mleka, nabiału oraz pikantnych i tłustych potraw.

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ

Intensywne leczenie przeciwnowotworowe stwarza ryzyko kardiotoxyczności i powikłań w zakresie układu sercowo-naczyniowego zarówno w okresie prowadzonej terapii, jak również w odległym czasie po jej zakończeniu.

Szacuje się, że u osoby poddanej w przeszłości chemioterapii ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest osiem razy wyższe niż w populacji ogólnej. Efektem toksycznego działania chemioterapeutyków na serce mogą być zmiany zapalne mięśnia sercowego i osierdzia, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu i/lub przewodnictwa oraz przedwczesna choroba niedokrwienna serca. Obecnie stosuje się różne metody ograniczenia kardiotoxyczności leczenia onkologicznego, m.in. ograniczenie dawki i zmianę schematu podania leku, wykorzystywanie mniej kardiotoxycznych analogów leków oraz związków kardioprotekcyjnych.

NEFROTOKSYCZNOŚĆ

Działanie nefrotoksyczne chemioterapii stanowi istotne, choć nieczęste powikłanie terapii przeciwnowotworowej. Nefrotoksyczność związana z leczeniem chemioterapeutycznym może manifestować się pod postacią ostrej lub postępującej niewydolności nerek, także jako tubulopatia. Większość stosowanych w onkologii chemioterapeutyków zostaje bowiem wydalana z organizmu przez nerki w mechanizmie filtracji kłębuszkowej i/lub sekrecji cewkowej. W efekcie może dochodzić do uszkodzeń struktur nerek (kłębuszków, cewek, śródmiąższu i naczyń) o charakterze zmian odwracalnych lub przewlekłych. Jednak nie każde uszkodzenie nerek w trakcie chemioterapii musi być spowodowane nefrotoksycznością cytostaty-



ków. Destrukcyjny wpływ na nerki może mieć biologia samego nowotworu – jego rozprzestrzenianie się w organizmie, własna aktywność endokrynną czy rozpad guza.

NEUROPATIA

W trakcie leczenia onkologicznego istnieje ryzyko wystąpienia tzw. obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią. Termin ten definiuje zespół bardzo uciążliwych dla pacjenta objawów o różnym stopniu nasilenia powstających w wyniku uszkodzenia aksonów i/lub komórek obwodowego układu nerwowego. Na symptomatologię neuropatii związanej z chemioterapią składa się m.in. drętwienie dystalnych części kończyn, długotrwałe zaburzenia czucia dotyku, ciepła i zimna, a w cięższych przypadkach poważne zaburzenia motoryczne utrudniające codzienne funkcjonowanie. Każdemu z powyższych objawów może dodatkowo towarzyszyć ból neuropatyczny w postaci pieczenia, palenia, strzelania czy uczucia rażenia prądem. Najczęstszym sposobem zmniejszenia nasilenia objawów neuropatii związanej z przyjmowaną chemioterapią stanowi ograniczanie leczenia przeciwnowotworowego (postępowanie samo w sobie dość ryzykowne wpływające na wyniki skuteczności i toksyczności terapii onkologicznej).

ZMIANY SKÓRNE

Problemy skórne pojawiają się u pacjentów poddawanych chemioterapii, radioterapii, terapii celowanej oraz hormonalnej. W zależności od sposobu leczenia i reakcji pacjenta mogą wystąpić następujące objawy:

- suchość lub odbarwienie skóry (spowodowane chemioterapią),

- wzmożona wrażliwość na promienie słoneczne (spowodowana chemioterapią i radioterapią),
- zaczerwienienie i bolesność skóry (spowodowane radioterapią),
- wysypka lub swędzenie (spowodowane niektórymi terapiami celowanymi lub hormonalnymi),
- bolesność skóry po wewnętrznej stronie dłoni i stóp (spowodowane niektórymi terapiami celowanymi lub hormonalnymi).

ZMIANY HORMONALNE

W czasie leczenia niektórych rodzajów nowotworów dochodzi do zmian funkcjonowania układu hormonalnego (np. zabieg chirurgiczny i radioterapia w obszarze miednicy może wpływać na zmiany w narządach aktywnych hormonalnie).

Niektóre chemioterapie i terapie hormonalne mogą także powodować wystąpienie objawów hormonalnych, do których należą uderzenia gorąca i silne pocenie się, tkliwość klatki piersiowej (u mężczyzn), przyrost masy ciała, kruchość kości, obniżenie popędu seksualnego, impotencja (u mężczyzn), zaburzenia cyklu miesięczkowego oraz suchość pochwy (u kobiet).

„MÓZG CHEMO”, CZYLI ZABURZENIA POZNAWCZE ZWIĄZANE Z CHEMIOTERAPIĄ

Obszar neurotoksycznego wpływu leczenia przeciwnowotworowego oraz obecności samego nowotworu na funkcjonowanie układu nerwowego jest stosunkowo słabo poznanym aspektem terapii onkologicznej. Pod pojęciem tzw. mózgu po chemii (*chemobrain*) rozumie

się zespół łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów onkologicznych, w którym osłabieniu ulegają przede wszystkim pamięć operacyjna, czas reakcji, płynność mowy, zdolność do wykonywania złożonych czynności, koncentracja oraz pamięć wzrokowa i werbalna. Problem nie jest marginalny – szacuje się, że ponad połowa pacjentów onkologicznych skarży się na osłabioną pamięć, trudności w koncentracji oraz spowolnione myślenie.

Do objawów zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią należą pojawiające się luki w pamięci, problemy z koncentracją, trudności w robieniu kilku rzeczy naraz, ogólne wydłużenie czasu realizowania zadań oraz uczucie dezorientacji i „przymglenia”. Kluczową rolę w doświadczaniu tego niepokojącego stanu odgrywa przygotowanie i uświadomienie pacjenta o spodziewanych objawach będących bezpośrednim skutkiem choroby i leczenia przeciwnowotworowego, a także – co istotne – o ich tymczasowym charakterze. Uciążliwe objawy ustępują zwykle samoistnie po zakończeniu leczenia.

DEPRESJA

Jak wskazują wyniki coraz większej liczby badań psychologicznych, diagnoza choroby nowotworowej pozostawia w psychice pacjenta poważne obrażenia nawet wiele lat po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Oprócz wymiaru czysto somatycznego związanego z bólem i cierpieniem, pacjent postrzega nowotwór jako stan bezpośredniego zagrożenia swojego życia. Ten wszechogarniający czynnik stresowy wraz z forsownym i obciążającym dla pacjenta leczeniem przeciwnowotworowym, może prowadzić do rozwoju przeżyć traumatycznych, a nawet objawów ostrego stresu pourazowego i depresji.

Leczenie głębokich stanów depresyjnych u pacjenta onkologicznego stanowi bardzo trudne wyzwanie terapeutyczne na skutek wieloaspektowego doświadczania stresu, lęku i niepewności w kontekście zagrażającej choroby nowotworowej. Szacuje się, że poziom skuteczności terapii depresji w tej grupie chorych sięga zaledwie 15%, dlatego też najczęściej rekomenduje się model terapeutyczny łączący psychoterapię i farmakoterapię.

* * *

Powyższe przykłady zarysowują tylko niewielką część epidemiologii i problematyki leczenia chorób nowotworowych na pograniczu jego skuteczności oraz działań niepożądanych wpisanych w model leczenia onkologicznego. Jednak poprzestanie na doskonaleniu efektywności terapeutycznych metod walki z rakiem – bez zapewnienia pacjentowi choremu na nowotwór szeroko rozumianej pomocy w skutecznym radzeniu sobie z konsekwencjami inwazyjnej ze swojej natury terapii przeciwnowotworowej – może przypominać wystanie w rejs dalekomorski statku pasażerskiego bez ani jednej szalupy ratunkowej na pokładzie. Łatwo się zgodzić, że byłoby to działanie co najmniej nieodpowiedzialne. Dlatego też integralną część każdego rodzaju leczenia onkologicznego stanowi tzw. **leczenie wspomagające**. Syntetyczne przedstawienie celów oraz znaczenia leczenia wspomagającego w onkologii, także w odniesieniu do roli edukacji pacjentów z chorobą nowotworową, zawiera kolejny rozdział niniejszej publikacji.



PIŚMIENNICTWO

1. Kalbarczyk W., Gujski M., Brzozowski S., Tytko Z., Ścibek A., *Walka z nowotworami i opieka onkologiczna w Polsce wobec wyzwań demograficznych i epidemiologicznych – propozycje rozwiązań*. Instytut Ochrony Zdrowia, 2015.
 2. Światowa Organizacja Zdrowia, źródło internetowe: www.eco.iarc.fr/eucan. {cyt. 28.08.2015}.
 3. Doll R., Peto R., *The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today*, „J Natl Cancer Inst.” czerwiec 1981; 66 (6): 1191-308.
 4. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku*, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2013.
 5. Krajowy Rejestr Nowotworów, źródło internetowe: www.epid.coi.waw.pl/krn/. {cyt. 8.09.2015}.
 6. *Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce, 2014* [za:] www.walkazrakiem.pl/sites/default/files/library/files/obecny_stan_zwalczania_nowotworow_w_polsce_10-07-2014_2.pdf f. {cyt. 11.09.2015}.
 7. *Skutki uboczne leczenia nowotworu*, Macmillan Cancer Support 2013.
 8. *Starzejące się społeczeństwo jako wyzwanie ekonomiczne dla europejskich gospodarek*, Raport, Pracodawcy Rzeczypospolitej Polskiej, American Chamber of Commerce in Poland, Warszawa 2011.
 9. *Strategia walki z rakiem w Polsce 2015–2024*, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polska Unia Onkologii, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Patologów, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, 10 czerwca 2014 r. [za:] www.walkazrakiem.pl/sites/default/files/library/files/strategia_walki_z_rakiem_w_polsce_2015_2024.pdf. {cyt. 21.09.2015}.
 10. Strzelecki Z. (red.), Błędowski P., Gałązka A., Nowak L., Kowalska I., Kurkiewicz J., Kuroпка I., Napierała J., Potrykowska A., Sobczak I., *Sytuacja demograficzna Polski*. Raport 2011–2012, Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2012.
 11. Strzelecki Z., Potrykowska A. (red.), *Polska w Europie – przyszłość demograficzna*, II Kongres Demograficzny 2012, t. 1 i 2, Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2012.
 12. Szymborski J., *Demografia starzejącego się społeczeństwa*, [w:] Samoliński B., Raciborski F. (red.), *Zdrowe starzenie się*: Biała Księga, s. 14-17, Koalicja na rzecz zdrowego starzenia się, Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR, Warszawa 2013.
 13. Tobias J.S., Hochhauser D., *Cancer and Its Management – Rak i jego leczenie*, Wiley and Blackwell 2010.
 14. Wojtyński B., Goryński P., Moskalewicz B., *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania*, NIZP–PZH, 2012: 76.
-



2

ROLA LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO W ONKOLOGII

Dla kompleksowej oceny jakości leczenia onkologicznego istotne są trzy pytania: czy wybierane są najlepsze metody terapeutyczne?; czy są one stosowane prawidłowo? oraz czy oprócz choroby nowotworowej leczony jest również pacjent? Zakres potrzeb osoby doświadczającej niepewności choroby nowotworowej nie ogranicza się bowiem do świadomości otrzymywania skutecznego leczenia (w sensie klinicznym), lecz obejmuje także inne wymiary przynależne roli pacjenta i zarazem niezwykle istotne dla konsekwentnego wytrwania w wymagającej i trudnej terapii onkologicznej. Pojawia się zatem konieczność zapewnienia nie tylko najlepszej terapii, ale także szeroko rozumianego systemu wsparcia pacjenta nowotworowego, który obejmowałby opiekę lekarską, pielęgniarскую, psychologiczną, rehabilitację oraz opiekę socjalną i duchową.

Zgodnie ze współczesnymi standardami, leczenie wspomagające stanowi integralną część każdego leczenia onkologicznego. Według definicji przyjętej przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO – *European Society for Medical Oncology*) celem leczenia wspomagającego (*supportive care*) jest uzyskanie możliwie największego komfortu, możliwości funkcjonowania i wsparcia społecznego dla chorych i ich rodzin na każdym etapie choroby i leczenia.

Dla zrozumienia sensu i potrzeby zapewnienia takiego wsparcia osobie chorującej na nowotwór

pomocny może być cytat pochodzący z oficjalnego stanowiska ESMO, a który dotyczy leczenia wspomagającego:

(...) Ponieważ większość chorych na nowotwory złośliwe jest leczona w wyspecjalizowanych szpitalach lub klinikach, staje się konieczne, aby jednostki te były przygotowane na prowadzenie odpowiedniej opieki wspomagającej i paliatywnej jako części swojej działalności. Kluczowym zagadnieniem w tym zakresie jest monitorowanie chorych w celu identyfikacji tych, które mają specjalne potrzeby oraz bezzwłoczne wdrażanie opieki wspomagającej i paliatywnej, traktowanych jako element rutynowego leczenia onkologicznego.

Postulowana w stanowisku ESMO koordynacja opieki onkologicznej nad pacjentami z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz w schyłkowej fazie życia zakłada, że leczenie wspomagające powinno być rozpoczęte jeszcze w aktywnej fazie leczenia przeciwnowotworowego, skoncentrowane na kompleksowym wspomaganiu pacjenta w zakresie fizycznych oraz psychicznych wymiarów przeżywania zaawansowanej choroby nowotworowej oraz zapewnione przez ośrodki onkologiczne w ramach podstawowego koszyka świadczeń zdrowotnych.

Leczenie wspomagające w onkologii powinno się zatem traktować jako jeden z wymiarów terapii przeciwnowotworowej, dzięki któremu

pacjent może uzyskać korzyści terapeutyczne i okototerapeutyczne, takie jak:

- zmniejszanie powikłań i objawów toksycznych choroby nowotworowej, leczenia przeciwnowotworowego oraz poprawianie ogólnego stanu zdrowia – tak w wymiarze fizycznym, jak i psychicznym;
- poprawianie jakości życia chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową, leczonych przeciwnowotworowo, jak również i tych, którzy zostali wyleczeni;
- wzbogacanie dostępnej opieki medycznej o możliwości pomocy psychologicznej, żywieniowej i dietetycznej, wzmaganie aktywności fizycznej i seksualnej oraz pomoc w rozwiązywaniu innych problemów charakterystycznych dla życia z chorobą nowotworową.

Jeśli zatem opieka wspomagająca pacjenta onkologicznego w sposób naturalny i niezastąpiony dopełnia kliniczny model terapii przeciwnowotworowej, warto choćby w krótkim zarysie przybliżyć wybrane rodzaje leczenia wspomagającego stosowane we współczesnej onkologii.

Do najczęstszych natomiast powikłań w grupie pacjentów leczonych z powodu nowotworu zalicza się **nudności i wymioty** występujące nawet u prawie 30–95% chorych poddawanych chemioterapii, u których nie zastosowano profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Zagadnienie to omawiamy szczegółowo w kolejnych rozdziałach niniejszego opracowania.

Największe obawy u pacjenta z chorobą nowotworową budzi możliwość wystąpienia **bólu**. Dokuczliwy i wymagający leczenia ból odczuwa 15–75% chorych na nowotwory złośliwe, a w przypadku wystąpienia przerzutów w kościach – prawie 100%. Problem bólu nowotworowego w Polsce dotyczy 0,5% populacji (ok. 200 tys. osób), dlatego zdaniem specjalistów należy uznać, że jest to problem społeczny

– zarówno z uwagi na aspekt ilościowy, jak i jakościowy.

Przyczynę bólu w chorobie nowotworowej może stanowić sam nowotwór (46–92%), przebyte leczenie (5–20%), wyniszczenie nowotworowe (19–29%) oraz choroby współistniejące (8–22%). Przyjmuje się, że standardowe leczenie farmakologiczne zgodne z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization) z 1986 roku jest skuteczne u 80–90% pacjentów z bólem przewlekłym.

Choć konieczność leczenia bólu nowotworowego nie podlega obecnie dyskusji, niestety znaczna część pacjentów – zwłaszcza tych w lepszym stanie ogólnym i we wcześniejszych stadiach rozwoju choroby nowotworowej – nie otrzymuje właściwego leczenia przeciwbólowego. Wydaje się, że do takiej sytuacji przyczynia się m.in. rozpowszechniony wśród lekarzy brak świadomości o istnieniu skutecznych metod leczenia bólu nowotworowego, brak zainteresowania problemem ze strony polityków i decydentów, ograniczona dostępność do silnych leków przeciwbólowych oraz lęk przed uzależnieniem od leczenia przeciwbólowego (wśród pacjentów i całego społeczeństwa).

Leczenie bólu nowotworowego składa się z dwóch podstawowych, równolegle stosowanych elementów, tj. stosowania leków przeciwbólowych, których rodzaj i dawki dobierane są w zależności od nasilenia bólu – według drabiny analgetycznej (leki nieopiodowe – opioidy) oraz stosowania leków i metod uzupełniających (adiuwantowych) – w tym przypadku wybór leku/ów lub metody zależy przede wszystkim od ustalonego rozpoznania (leki adiuwantowe, blokady, neurolizy, paliatywne leczenie onkologiczne).

U ok. 40% pacjentów w chwili rozpoznania – i u ponad połowy pacjentów w trakcie leczenia choroby nowotworowej – występuje obniżona zdolność do przenoszenia tlenu przez krew, czyli



niedokrwistość. To zaburzenie hematologiczne ma bezpośredni wpływ na uczucie przewlekłego zmęczenia i jakość życia pacjenta, stąd też konieczne staje się objęcie leczeniem wszystkich chorych z obniżonym stężeniem hemoglobiny i liczby erytrocytów we krwi obwodowej poniżej poziomu przyjętego za prawidłowy. W leczeniu niedokrwistości niedoborowych, podstawową metodą terapii jest wyrównanie niedoborów brakujących substancji – żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12, białek stymulujących erytropoezę (ESP) lub przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych.

Na skutek supresji szpiku kostnego, będącego ubocznym efektem chemioterapii, dochodzi również do **zaburzeń układu białokrwinkowego** – m.in. obniżania się liczby leukocytów. U pacjentów nowotworowych zaburzenia układu białokrwinkowego mogą być także efektem chorób współistniejących (najczęściej infekcyjnych) oraz objawem zespołów paraneoplazmatycznych, zaburzeń polekowych oraz supresji szpiku kostnego po napromieniowaniu.

Badania kliniczne wykazały istniejącą korelację między czasem przeżycia oraz intensywnością leczenia przeciwnowotworowego. Dowiedziano również, że neutropenia (nawet bezobjawowa) stanowi najczęstszypowód obniżenia intensywności dawki chemioterapii do ok. 88%, uniemożliwiając przeprowadzenie zaplanowanego leczenia. Największe redukcje tzw. średniej względnej intensywności dawki chemioterapii obserwuje się w raku jajnika oraz raku płuca. W efekcie obniżania tego parametru zmniejsza się skuteczność leczenia nowotworu. Dodatkowo u 10–30% pacjentów z niskimi wartościami liczby granulocytów pojawia się zakażenie (gorączka neutropeniczna), które – nawet leczone – może rozwinąć się do ciężkiej infekcji wymagającej intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych, opóźnienia kolejnego cyklu i redukcji dawki chemioterapii. Największe ryzyko wystąpienia

neutropenii i gorączki neutropenicznej istnieje w pierwszym cyklu chemioterapii (60–75% wszystkich epizodów). Ponieważ każdy przypadek gorączki neutropenicznej uznawany jest za stan nagły i zagrażający życiu pacjenta, leczenie wymaga natychmiastowej diagnostyki pacjenta i jak najszybszego włączenia antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania. W nowotworach litych do stosunkowo częstych zaburzeń hemostazy należy zakrzepica, która pod postacią zakrzepowego zapalenia żył zagraża od 4–20% pacjentom onkologicznym, niezależnie od liczby płytek krwi.

Oprócz zaburzeń hematologicznych w czasie leczenia choroby nowotworowej istnieje również ryzyko wystąpienia **powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego**. Powstają one niekiedy w wyniku zajęcia serca i naczyń przez nowotwór (np. naciekanie osierdzia lub mięśnia sercowego, nowotworowe zapalenie osierdzia z wysiękiem). Znacznie częściej są to uszkodzenia spowodowane przez leki przeciwnowotworowe lub radioterapię. Ocenia się, że potencjalnie wszystkie grupy cytostatyków oraz leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych w onkologii i hematologii mogą wywoływać niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, przyczyniając się do poniższych, przykładowych powikłań kardiologicznych:

- niewydolność serca;
- zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia;
- zaburzenia rytmu i przewodzenia w układzie bodźco-przewodzącym serca;
- niedokrwienie mięśnia sercowego w mechanizmie reakcji naczynio-ruchowej (powikłania ostre) lub progresję miażdżycy (powikłania przewlekłe);
- nadciśnienie tętnicze;
- niedociśnienie systemowe;
- żyłne i tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, American Heart Association) otrzymywanie przez pacjentów onkologicznych potencjalnie kardiotoxycznej chemioterapii lub radioterapii na okolicę śródpiersia zalicza się do grupy niewydolności serca stopnia A.

Pacjenci w trakcie leczenia onkologicznego stanowią grupę podwyższonego ryzyka występowania **zaburzeń mineralizacji kości**. W wyniku zredukowanej aktywności fizycznej, trudności lokomocyjnych, nudności i wymiotów, niedożywienia, zespołów paranowotworowych oraz w związku z umiejscowieniem ognisk nowotworowych w kościach dochodzi w tej grupie chorych do zmniejszenia masy kostnej. Wiele cytostatyków wykazuje dodatkowo bezpośrednie działanie uszkodzające na kość, hamuje mineralizację oraz aktywność osteoblastów. Na ogół jednak niekorzystne działanie chemioterapii na układ kostny jest umiarkowane ze względu na ograniczony czas stosowania leczenia cytostatycznego.

Sama choroba nowotworowa oraz uciążliwości związane z jej leczeniem prowadzi u 80–90% pacjentów do wystąpienia tzw. **zespołu zmęczenia w przebiegu nowotworu**. To stan utrzymującego się osłabienia lub wyczerpania z powodu nowotworu i leczenia onkologicznego charakteryzujący się nieade-

kwatnym nasileniem względem bieżącej aktywności pacjenta oraz zaburzeniami w jego codziennym funkcjonowaniu. Strategia leczenia wspomagającego zespołu zmęczenia u osób z chorobą nowotworową zakłada edukację pacjentów, stosowanie metod leczenia niefarmakologicznego oraz specjalistyczną pomoc psychoonkologiczną.

Terapia wspomagająca odgrywa także znaczącą rolę w leczeniu następstw **zaburzeń odżywiania** u pacjentów z chorobą nowotworową – tj. niedożywienia oraz kacheksji. Uważa się, że poradnictwo dietetyczne jest postępowaniem z wyboru w przypadku każdego pacjenta z rozpoznaniem nowotworu i powinno być włączane już od najwcześniejszych etapów leczenia onkologicznego w celu zapewnienia pacjentowi możliwości utrzymania właściwego stanu odżywienia.

Wymienione powyżej zastosowania leczenia wspomagającego w terapii onkologicznej są jedynie wybranymi przykładami o wiele szerszego spektrum korzyści płynących z wdrożenia takiego postępowania w praktyce klinicznej dla pacjentów z chorobą nowotworową. Model leczenia wspomagającego w onkologii stanowi bowiem konkretną i pożądaną odpowiedź na potrzebę podejmowania skutecznej walki z nowotworem z jednoczesnym objęciem kompleksową opieką samego pacjenta.

PIŚMIENNICTWO:

1. Potemski P., Krzakowski M. i wsp., *Leczenie wspomagające*, [w:] Krzakowski M., Warzocha K. (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, t. I, Via Medica, Gdańsk 2013: 586-597, www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie_wspomagajace.pdf. {cyt. 21.09.2015}.
2. Jassem J., Krzakowski M., Zaucha R. [red.], *Leczenie wspomagające w onkologii – praktyczny przewodnik dla lekarzy*, ViaMedica, Gdańsk 2013.
3. Vardy J., Tannock I.F., *Quality of cancer care*, „Annals of Oncology” 2004; 15: 1001–1006



4. Pasek M., Dębska G. [red.], *Interdyscyplinarna opieka nad pacjentem z chorobą nowotworową*, Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Kraków 2011.
 5. Jarosz J., *Leczenie wspomagające w onkologii*, prezentacja konferencyjna, źródło internetowe: www.spbs.com.pl/files/jso_2005/PREZENTACJE/3_III_sesja_SOBOTA/org_pacjentow_lecz_wspomagajace_jarosz_jerzy_7_str.ppt. {cyt. 18.09.2015}.
 6. *Leczenie wspomagające, objawowe i przeciwbólowe w onkologii*, prezentacja wykonana w ramach narodowego grantu „Modyfikacja i wdrożenie programu nauczania onkologii w polskich uczelniach medycznych”, www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_wspomagajace_objawowe_paliatywne_przeciwbolowe.pdf. {cyt. 24.09.2015}.
-



3

NUDNOŚCI I WYMIOTY ZWIĄZANE Z TERAPIĄ PRZECIWNOWOTWOROWĄ

3.1 Przyczyny nudności i wymiotów

Nudności i wymioty (NiW) należą do częstych objawów niepożądanych terapii przeciwnowotworowej, choć jako takie mogą też stanowić uciążliwy objaw samej choroby (ryc. 3.1). Najczęściej jednak towarzyszą chorym poddawanych chemioterapii. W zależności od potencjału emetycznego chemioterapii, objawy te zgłasza od 30% do 95% pacjentów. NiW mogą też występować podczas radioterapii.

W praktyce klinicznej nudności i wymioty traktowane są łącznie. Tymczasem same nudności stanowią dolegliwość o większej od wymiotów trudności poddania się terapii, a przy

tym mogą istotnie obniżyć jakość życia chorego. Obniżona jakość życia oznacza z kolei niższą motywację do podjęcia i kontynuowania leczenia, możliwość wystąpienia depresji, a – w skrajnych przypadkach – nawet rezygnację z terapii. Nudności i wymioty jeszcze do niedawna wskazywane były przez pacjentów jako najczęstszy powód rezygnacji z leczenia przeciwnowotworowego – nawet wówczas, gdy było ono skuteczne. Uporczywe nudności i wymioty mogą prowadzić do długotrwałych zaburzeń odżywiania.

Rycina 3.1
Najczęstsze przyczyny NiW u pacjentów onkologicznych. Źródło: [5]



Rycina 3.2

Ocena kliniczna NiW u pacjentów onkologicznych. Źródło: [5]



Towarzyszą im uciążliwe dla pacjenta objawy ogólne, takie jak uczucie niepokoju, nadmierne pocenie, zwiększone wydzielanie śliny, zawroty głowy, brak apetytu lub jądłowstręt związany z obawą przed wystąpieniem dolegliwości czy uczucie pełności w żołądku po niewielkich posiłkach.

3.2

Podział nudności i wymiotów

Z klinicznego punktu widzenia niezwykle ważny jest podział nudności i wymiotów indukowanych leczeniem przeciwnowotworowym według czasu ich wystąpienia od momentu zastosowania chemioterapii lub radioterapii. Podział ten wygląda następująco:

- **NiW wczesne (ostre):** występują w ciągu pierwszych 24 godzin od momentu podania chemioterapii lub zastosowania radioterapii – mechanizm ich powstawania zależy głównie od stymulacji receptorów 5-hydroksytryptaminowych (5-HT₃);
- **NiW późne:** pojawiają się po 24 godzinach

od momentu podania chemioterapii lub zastosowania radioterapii i zazwyczaj utrzymują się kilka dni – ich mechanizm zależny jest przede wszystkim od pobudzenia receptorów neurokininowych 1 (NK-1);

- **NiW przelatujące:** występujące u pacjentów, u których wyjściowo profilaktyka przeciwwymiotna była skuteczna;
- **NiW wyprzedzające (antycypacyjne):** występują przed zastosowaniem kolejnego kursu chemioterapii, która wcześniej u chorego wywołała objawy – mechanizm ich powstawania jest przede wszystkim psychogeny.

Każdy z powyższych typów NiW wymaga nieco innego postępowania.



Rycina 3.3

Nasilenie nudności wg skali CTCAE. Źródło: [2] za: [3].

Stopień 1.	utrata apetytu bez zmian zwyczajów żywieniowych
Stopień 2.	zmniejszone spożycie pokarmów doustnych bez istotnego spadku masy ciała, odwodnienia czy niedożywienia
Stopień 3.	nieadekwatne do zapotrzebowania spożycie kaloryczne pokarmów czy płynów, wskazane leczenie dojelitowe albo pozajelitowe lub hospitalizacja

Rycina 3.4

Nasilenie wymiotów wg skali CTCAE. Źródło: [2] za: [3].

Stopień 1.	1–2 epizody (w odstępie ≥ 5 min) w ciągu doby
Stopień 2.	3–5 epizodów (w odstępie ≥ 5 min) w ciągu doby
Stopień 3.	6 lub więcej epizodów (w odstępie ≥ 5 min) w ciągu doby, wskazane leczenie dojelitowe lub pozajelitowe, albo hospitalizacja
Stopień 4.	konsekwencje zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja
Stopień 5.	zgon

3.3

Ocena nasilenia nudności i wymiotów

Intensywność nudności i wymiotów u chorych poddawanych chemioterapii może być różna. Aby zobiektywizować nasilenie objawów, najczęściej wykorzystuje się tzw. skalę oceny toksyczności leczenia (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – ryc. 3.3 i 3.4.

3.4

Patogeneza nudności i wymiotów

W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) za powstawanie nudności i wymiotów odpowiadają: **ośrodek wyzwalający**, zlokalizowany w pniu mózgu w sąsiedztwie komory czwartej oraz **ośrodek wymiotny** położony w jądrze pasma samotnego. Ten ostatni odpowiada też za odruch kaszlu, kichania, ma też udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Tłumaczy to, dlaczego wraz z NiW mogą występować inne objawy wegetatywne, np. ślinotok, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego.

Do stymulacji ośrodków wyzwalającego i wymiotnego dochodzi poprzez bezpośrednie działanie na receptory czynników dostarczanych z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego albo w sposób pośredni – głównie drogą nerwu błędnego – związany z reakcją komórek enterochromafinowych (EC) nabłonka przewodu pokarmowego na bodźce uszkadzające, takie jak m.in. chemioterapeutyki i promieniowanie.

Pobudzenie ośrodka wyzwalającego może nastąpić także w trakcie stymulacji aparatu przedsionkowego (tak wywołują wymioty pochodne platyny) lub w czasie stymulacji ośrodków korowych. Ten ostatni mechanizm uruchamia się u chorych z wymiotami psychogennymi lub u pacjentów z zaburzeniami węchu lub smaku i nie wymaga udziału neuroprzebieżników.

W pozostałych drogach stymulacji ośrodków wymiotnych mają udział neuroprzebieżniki (serotonina, dopamina, acetylocholina, histamina, neurokinina, noradrenalina). Poznanie ich oraz receptorów, przez które działają, ma olbrzymie znaczenie w zapobieganiu wymiotom u chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego.

Kluczową substancją mającą udział w indukowaniu NiW jest serotonina (5-hydroksytryptamina; 5-HT), działająca na receptory typu 3 dla 5-HT (receptory 5-HT₃) zlokalizowane zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i w OUN. Wprowadzenie do profilaktyki przeciw nudnościom i wymiotom substancji będących antagonistami receptora 5-HT₃ okazało się skuteczną metodą zapobiegania wymiotom wczesnym oraz sposobem na zmniejszenie nudności.

Inną substancją, która odgrywa rolę w patogenezie nudności wymiotów jest dopamina, działająca poprzez receptor typu 2 (receptor D2). Zablokowanie tego receptora jest jednak mniej skuteczną (od poprzedniej) metodą profilaktyki w zakresie nudności i wymiotów, zwłaszcza w przypadku chemioterapii o średnim i wysokim potencjale emetycznym. Leki blokujące receptor D2 – stosowany w dawkach powodujących efekt przeciwwymiotny – cechuje również występowanie istotnych działań niepożądanych.

Zredukowanie NiW typu późnego u chorych poddawanych chemioterapii okazało się możliwe poprzez zablokowanie receptora neurokininowego typu 1 (receptor NK-1). Blokowanie tego receptora jest skuteczne także w hamowaniu wymiotów wczesnych. W przypadku tego receptora, związkiem stymulującym wymioty i nudności jest substancja P – neuropeptyd, który łączy się z receptorem NK-1 i za pośrednictwem neurokininy aktywuje ośrodek wyzwalający.

Do wystąpienia NiW przyczynić się mogą także inne mechanizmy stymulujące ośrodki wymiotne – np. przejściowy obrzęk mózgu po zastosowaniu pochodnych platyny. W przypadku wymiotów wyprzedzających, jak wspomniano wcześniej, mechanizmem wyzwalającym jest stymulacja ośrodków korowych. Są to wymioty o podłożu psychogennym, nie ustępujące po klasycznych lekach przeciwwymiotnych, możliwe jednak do wyciszenia lekami przeciwłękowymi.



3.5

Ocena ryzyka wystąpienia NiW u chorych leczonych przeciwnowotworowo

Skuteczne zapobieganie nudnościom i wymiotom powinno być oparte na tzw. czynnikach zależnych od leczenia oraz czynnikach zależnych od pacjenta.

Wśród tych pierwszych najważniejszy jest potencjał emetyczny stosowanych leków (tj. ich zdolność do wywoływania nudności i wymiotów) z uwzględnieniem wielkości dawek oraz kombinacji (w przypadku schematów wielolekowych).

Istotne jest także uwzględnienie czynników zależnych od pacjenta i oszacowanie na ich podstawie wskaźnika ryzyka wystąpienia NiW indywidualnie dla każdego pacjenta (tab. 3.1). Większe nasilenie dolegliwości zgłaszają osoby młode, częściej kobiety (przede wszystkim te, które miały nudności i wymioty w czasie ciąży), osoby z chorobą lokomocyjną w wywiadzie.

Lepiej znoszą terapię osoby zmotywowane do leczenia oraz pacjenci, którzy mają w wywiadzie nadużywanie alkoholu etylowego (>100 g/dobę). Ponadto mniejsze nasilenie

dolegliwości występuje u tych chorych, którzy podczas poprzedniej chemo- czy radioterapii byli optymalnie i skutecznie zabezpieczeni profilaktyką przeciwwymiotną.

3.5.1

Potencjał emetyczny leków stosowanych w chemioterapii

Na podstawie prowadzonych badań oraz obserwacji klinicznych wiadomo, że niektóre leki charakteryzują się szczególnie wysokim potencjałem emetycznym.

Klasycznym przykładem jest tu cisplatyna, wywołująca w wysokich dawkach nudności i wymioty u ponad 90% pacjentów. Do kategorii chemioterapii wysoce emetogennej zostały też zaliczone niektóre schematy wielolekowe, np. skojarzenie doksorubicyny z cyklofosfamidem (tzw. schemat AC) stosowane w leczeniu chorych na raka piersi.

Leki wykorzystywane w chemioterapii zostały podzielone na 4 grupy ze względu na ich potencjał emetyczny (tabela 3.2). Wyodrębniono grupy leków o: wysokim ryzyku powodowania nudności i wymiotów (częstość >90%),

Czynnik ryzyka		Liczba punktów
wiek	< 55 lat	1
	≥ 55 lat	0
płeć	mężczyźni	1
	kobiety	2
spożycie alkoholu	≥100 g alkoholu na dobę	0
	< 100 g alkoholu na dobę	1
NiW w wywiadzie	nie	0
	tak	1
lęk	nie	0
	tak	1

Tabela 3.1.

Indywidualny wskaźnik ryzyka nudności i wymiotów. Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

Interpretacja wyniku:

- suma punktów 0–4: niski profil ryzyka
- suma punktów 5–6: wysoki profil ryzyka

Tabela 3.2

Podział leków onkologicznych pod względem potencjału emetycznego. Źródło: [1] za: [7]

Stopień ryzyka	Częstość	Lek/dawka
WYSOKI	>90%	cisplatyna ≥ 50 mg/m ² , cyklofosfamid >1500 mg/m ² , dakarbazyna, doksorubicyna >60 mg/m ² , epirubicyna >90 mg/m ² , ifosfamid >10 g/m ² , karmustyna >250 mg/m ² , chlormetyna, streptozotocyna, prokarbazyna Wszystkie schematy złożone z doksorubicyny lub epirubicyny oraz cyklofosfamidu (np. AC, EC, FAC, FEC, TAC i inne) należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka
ŚREDNI	30–90%	aldesleukina, altretamina, amifostyna >300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, busulfan >4 mg/d., cisplatyna <50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina >200 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln jm./m ² , interleukina-2 >12 – 15 mln j./m ² , irynotekan, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, lomustyna, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, temozolomid
NISKI	10–30%	amifostyna <300 mg/m ² , cytarabina 100 – 200 mg/m ² , docetaksel, doksorubicyna liposomalna, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, ikxabepilon, interferon alfa 5 – 10 mln jm./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat >50 mg/m ² oraz <250 mg/m ² , mitomycyna, mitoksantron, paklitaksel, pemetreksd, pentostatyna, tiotepa, topotekan
MINIMALNY	<10%	alemtuzumab, asparginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan <4 mg/d., cetuksymab, chlorambucil (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa <5 mln jed./m ² , kładrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat <50 mg/m ² , nelarabina, nilotynib, ofatumumbab, panitumumbab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, temsrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

średnim (30–90%), niskim (10–30%) i minimalnym (<10%). Ryzyko to odnosi się przede wszystkim do nudności i wymiotów typu wczesnego, ale trzeba zaznaczyć, że te zazwyczaj są zwiastunem wystąpienia NiW typu późnego.

W przypadku wielolekowej chemioterapii jej potencjał emetyczny ustala się na poziomie leku o najwyższym ryzyku wystąpienia nudności i wymiotów. Zdarza się, że w skojarzeniu dwóch lub większej liczby leków ich potencjał emetyczny ulega sumowaniu. Dzieje się tak np. przy stosowaniu wspomnianego wyżej schematu AC. Chemioterapia wysokodawkowa, bez względu na to, w jakiej kategorii znajdują się leki, zawsze jest traktowana jako leczenie o wysokim ryzyku wystąpienia NiW.

3.5.2

Potencjał emetyczny radioterapii

O potencjale emetycznym radioterapii decyduje to, który obszar ciała podlega napromienianiu. Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (>90%) wykazują chorzy, u których napromieniane jest całe ciało. Średnie ryzyko nudności i wymiotów (60–90%) dotyczy pacjentów poddawanych naświetlaniu górnej połowy ciała lub jamy brzusznej. Niskie ryzyko (30–60%) dotyczy chorych, u których napromienianiu podlega dolna połowa ciała, dolna część klatki piersiowej czy miednica, a bardzo niskie (<30%), gdy naświetlaniu podlega głowa, szyja, kończyny lub piersi.



3.6 Profilaktyka przeciwwymiotna – zasady ogólne

Prowadzenie skutecznej profilaktyki w zakresie nudności i wymiotów jest bezwzględnie konieczne od samego początku leczenia onkologicznego. Zasada „lepiej zapobiegać niż leczyć” stanowi podstawę postępowania w odniesieniu do NiW u chorych poddawanych terapii przeciwnowotworowej.

Niezwykle ważna jest znajomość patofizjologii NiW indukowanych chemioterapią, ze szczególnym uwzględnieniem różnic pomiędzy nudnościami i wymiotami ostrymi oraz późnymi.

Różnice w ich patomechanizmie warunkują efektywność poszczególnych leków przeciwwymiotnych.

Ustalenie potencjału emetycznego terapii i oszacowanie osobniczej wrażliwości pacjenta, pozwalają na zastosowanie optymalnego postępowania profilaktycznego i na właściwy dobór leków przeciwwymiotnych. Leczenie przeciwwymiotne powinno być leczeniem skojarzonym, uwzględniającym najniższe skuteczne dawki leków. Preferowanym postępowaniem jest – o ile możliwe – stosowanie leków przeciwwymiotnych drogą doustną. Konieczna jest też ocena skuteczności leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu chemioterapii.

Rycina 3.5 Ogólne zasady postępowania zapobiegawczego w przypadku nudności i wymiotów u pacjentów onkologicznych.
Źródło: [1]

Oceń potencjał emetyczny planowanego schematu chemioterapii (zasadę stanowi określenie stopnia ryzyka wyznaczonego przez lek o najwyższym potencjale emetycznym, z uwzględnieniem supradrodywnego działania w przypadku kojarzenia niektórych leków cytotoksycznych)

Ustal indywidualną charakterystykę pacjenta w aspekcie ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów

Dobierz leki przeciwwymiotne na podstawie oceny potencjału emetycznego schematu chemoterapii i indywidualnej charakterystyki pacjenta oraz działań niepożądanych leków przeciwwymiotnych (w przypadku schematów chemioterapii kilkudniowej obowiązuje ocena ryzyka nudności i wymiotów w każdej dobie leczenia i odpowiedni dobór leków przeciwwymiotnych)

Stosuj skojarzone leczenie przeciwwymiotne z uwzględnieniem najniższych skutecznych dawek leków

Preferuj leki podawane drogą doustną (o ile to możliwe)

Odstąp od zastosowania lub zmniejsz dawki kortykosteroidów w przypadku ich jednoczesnego stosowania w schemacie chemioterapii lub wykorzystania aprepitantu w postępowaniu przeciwwymiotnym

Oceniaj skuteczność leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu chemioterapii, z uwzględnieniem możliwości innej przyczyny NiW w diagnostyce różnicowej (np. niedrożności przewodu pokarmowego, uszkodzenia wątroby, przerzutów w OUN lub wątrobie, obrzęku mózgu, zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór, hiperkalcemii lub innej nieprawidłowości elektrolitowej, mocznicy, stosowania opioidów albo niektórych innych leków)

Stosuj leczenie ratunkowe w przypadku rzeczywistej nieskuteczności leczenia zapobiegawczego pierwszej linii

W przypadku gdy profilaktyka okazała się nieskuteczna, należy zweryfikować zastosowany schemat z zalecanymi standardami oraz zastanowić się nad innymi możliwymi przyczynami wymiotów i nudności u chorego (ryc. 3.1).

Należy też pamiętać o nefarmakologicznych metodach profilaktyki w zakresie nudności i wymiotów, takich jak np. zlikwidowanie przykrych bądź innych intensywnych bodźców

zapachowych w otoczeniu chorego. Nie zaleca się chorym, by sami przygotowywali posiłki, a raczej by przebywali z dala od widoku i zapachu jedzenia. Posiłki powinny być podawane często i w małej objętości, przy czym jadłospis należy dobrać choremu indywidualnie, z zastosowaniem potraw i produktów, które nie nasilają nudności i wymiotów.



3.7

Leki przeciwwymiotne stosowane u chorych z rozpoznaniem nowotworów

3.7.1

Antagoniści receptora 5-HT₃ (setrony)

Antagoniści receptora 5-HT₃ (setrony) to grupa leków, których pojawienie się spowodowało przełom w terapii przeciwwymiotnej u chorych poddawanych chemioterapii. W Polsce zarejestrowane są obecnie trzy substancje czynne z tej grupy: ondansetron, granisetron i palonosetron. W praktyce najczęściej stosuje się ondansetron (jest to jedyny refundowany w naszym kraju setron), rzadziej palonosetron – ze względu na brak refundacji. Palonosetron charakteryzuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania (ok. 40 godzin), większym powinowactwem do receptora 5-HT₃ w porównaniu z innymi setronami.

Jego dodatkową cechą jest jednoczesne indukowanie zjawiska internalizacji receptorów 5-HT₃ co dodatkowo wzmacnia efekt hamowania przekąźnictwa.

Zadaniem antagonistów receptora 5-HT₃ jest przede wszystkim powstrzymanie NiW typu wczesnego. Skuteczność wymienionych leków w zapobieganiu NiW typu późnego czy w NiW wyprzedzających jest znacznie mniejsza. Wyjątek stanowi palonosetron – wykazano, że (oprócz zapobiegania NiW typu ostrego) zmniejsza on także częstość dolegliwości typu późnego. Tłumaczy się to nie tylko wyżej wymienionymi cechami palonosetronu, ale także interakcją „crosstalk” z receptorami NK-1, która skutkuje pośrednim wpływem na szlak przekąźnictwa zależny od substancji P. Na podstawie przeprowadzonych badań w gru-

pie pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim potencjalnie emetycznym ustalono, że doustna forma palonosetronu jest nie mniej skuteczna w porównaniu z podaniem dożylnym w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w okresie od 0 do 24 godzin (faza ostra) i od 0 do 120 godz. (faza ostra oraz późna łącznie). Jednocześnie w okresie 24 do 120 godz. (faza późna) nie wykazano mniejszej skuteczności dawki doustnej względem dożylnej. Porównując dożylną formę ondansetronu z analogiczną postacią palonosetronu, wykazano istotnie statystyczną przewagę pojedynczej dawki palonosetronu w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jak powyżej), całkowitej kontroli nudności i wymiotów (zdefiniowanej jak powyżej wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności), odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów, odsetka pacjentów niewymagających leczenia ratunkowego oraz obserwowanej liczby epizodów wymiotnych. Z kolei w populacji pacjentów stosujących chemioterapię o wysokiej aktywności emetycznej porównanie dożylnych form ondansetronu i palonosetronu wykazało statystycznie istotną przewagę pojedynczej dawki palonosetronu w odniesieniu do odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów. Z kolei w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową została stwierdzona istotnie statystyczna przewaga pojedynczej dawki palonosetronu odnosząca się do całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej kontroli nudności i wymiotów oraz odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów. Analiza bezpieczeństwa bezpośredniego porównania palonosetronu i ondansetronu w formach dożylnych wskazuje na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem dla obydwu terapii.

Antagoniści receptora 5-HT₃ charakteryzują się stosunkowo niską częstością działań niepożądanych. Najczęściej należą do nich: bóle głowy, przejściowe nieznaczne podniesienie stężenia aminotransferaz, zaparcia. Te ostatnie, zwłaszcza u chorych, u których w terapii przeciwbólowej stosowane są opioidy, mogą znacząco obniżać jakość życia. Wówczas należy zastosować leki ułatwiające wypróżnienie – np. laktulozę – jednak ich skuteczność może być ograniczona przez porażenny patomechanizm zaparc związanych z przyjmowaniem setronów. W takiej sytuacji warto rozważyć zmniejszenie dawki antagonisty receptora 5-HT₃ i dołączenie leku o innym mechanizmie działania (np. antagonisty receptora D2 i deksametazonu) lub zmodyfikować leczenie przeciwbólowe.

U chorych przyjmujących w trakcie chemioterapii ondansetron i lek z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) zaobserwowano częstsze występowanie ostrych wymiotów pomimo stosowania profilaktyki, nawet jeśli równolegle zastosowano aprepitant.

Stosując antagonistów receptora 5-HT₃, należy przestrzegać zalecanych dawek (tab. 3.3), zważywszy na fakt, że popularny w Polsce ondansetron w dawce powyżej 16 mg może wydłużać odstępn QT i wywołać niebezpieczne dla życia zaburzenia rytmu serca. Palonosetron wydaje się być pozbawiony tego efektu klasowego inhibitorów 5-HT₃, jak wykazało badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem 221 zdrowych ochotników.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby powinni mieć zredukowaną dawkę do 8 mg/dobę; pacjenci w wieku podeszłym lub z niewydolnością nerek takiej modyfikacji nie wymagają. W przypadku palonosetronu modyfikacja dawkowania nie jest potrzebna.

3.7.2 Antagoniści receptora neurokininy 1 (NK-1)

Leki z tej grupy wykazują skuteczność zarówno w przypadku NiW typu ostrego, jak

Tabela 3.3

Leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ – dawkowanie i schemat podawania. Źródło: [1]

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
dolasetron	100 mg <i>p.o.</i>	na godzinę przed CTH
granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>	na godzinę przed CTH
	2 mg <i>p.o.</i>	na godzinę przed CTH
ondansetron	8 mg <i>p.o.</i> lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>	na godzinę przed CTH
	8 mg <i>p.o.</i>	po 12 godz.
tropisetron	5 mg <i>i.v.</i>	na godzinę przed CTH
	5 mg <i>p.o.</i>	na godzinę przed CTH
palonosetron	0,25 mg <i>i.v.</i>	na godzinę przed CTH
	0,5 mg <i>p.o.</i>	na godzinę przed CTH

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie; CTH – chemioterapia



i późnego. W Polsce zarejestrowane są obecnie dwa leki zawierające antagonistę receptorów NK-1: aprepitant (dostępny poprzez listę leków refundowanych) oraz – od niedawna – preparat złożony zawierający 300 mg netupitantu i 0,5 mg z palonosetronu.

Aprepitant jest refundowany w profilaktyce NiW wczesnych i opóźnionych u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m² a także (*off label*) z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu, w skojarzeniu z antagonistą 5-HT₃ i kortykosteroidem. Aprepitant podaje się doustnie na godzinę przed chemioterapią w 1. dobie w dawce 125 mg, a następnie w 2. i 3. dobie w dawce 80 mg. Aprepitant nie wymaga modyfikowania dawki u osób w wieku podeszłym, z cechami niewydolności nerek czy niewydolnością wątroby. Do działań niepożądanych aprepitantu należą: czkawka, zmęczenie, osłabienie, ból głowy, zaparcia, jadłowstręt oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Należy pamiętać, że aprepitant jest metabolizowany przez cytochrom P-450 (enzymy CYP3A4 i CYP2C), stąd istnieje możliwość wpływu na inne leki, które są metabolizowane w wątrobie. Przeciwwskazane jest łączenie aprepitantu z pimozydem, terfenadiną, astemizolem czy cizapridem. Istnieje też możliwość wpływu na metabolizm niektórych cytotatyków (etopozyd, taksany, ifosfamid, irinotekan, winorelbina, winblastyna, winkrystyna), leków antykoncepcyjnych czy warfaryny. W przypadku warfaryny może się zdarzyć, że niemożliwe będzie – przy równoczesnym stosowaniu aprepitantu – uzyskanie terapeutycznego INR. Aprepitant spowalnia metabolizm kortykosteroidów. Dlatego wówczas, gdy aprepitant jest stosowany w profilaktyce NiW związanych z chemioterapią wysokiego ryzyka – dawka kortykosteroidu podlega redukcji.

Netupitant jest wybiórczym antagonistą receptora NK-1. Preparat złożony zawierający netupitant i palonosetron jest wskazany do stosowania w zapobieganiu ostrym i opóźnionym NiW u osób dorosłych, wywołanym chemioterapią o silnym (HEC) oraz o umiarkowanym (MEC) działaniu wymiotnym. W obu przypadkach w 1. dobie podaje się (około godziny przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii) preparat zawierający netupitant (300 mg) i palonosetron (0,5 mg) oraz deksametazon w dawce 12 mg. W przypadku HEC w kolejnych dobach (2.–4.) kontynuuje się podawanie deksametazonu (w dawce zredukowanej do 8 mg raz na dobę). Natomiast w przypadku MEC w kolejnych dobach nie jest wymagane kontynuowanie leczenia antyemetycznego. Do częstych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania preparatu złożonego netupitant palonosetron należą: ból głowy, zaparcia oraz zmęczenie. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna do obserwowanej podczas stosowania palonosetronu w monoterapii. Nie stwierdzono częstego występowania działań niepożądanych zależnych od netupitantu. Ponadto, podczas stosowania palonosetronu doustnie obserwowano obrzęk oczu, duszność oraz ból mięśni. Nie obserwowano występowania tych działań niepożądanych podczas badań preparatu netupitant palonosetron. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie netupitantu uczestniczą CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP2D6 i CYP2C9. Podczas jednoczesnego stosowania z innym inhibitorem CYP3A4 stężenie netupitantu w osoczu może być zwiększone. Podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi indukującymi aktywność CYP3A4 stężenie netupitantu w osoczu może być zmniejszone, co może powodować zmniejszenie skuteczności. Preparat netupitant palonosetron może zwiększać stężenie w osoczu

jednocześnie podawanych leków metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A4. Stosowanie preparatu netupitant palonosetron nie wymaga modyfikowania dawki u osób w wieku podeszłym, z cechami niewydolności nerek czy z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

3.7.3

Kortykosteroidy

W praktyce w leczeniu wspomagającym ugruntowana jest pozycja deksametazonu i metyloprednizolonu (tab. 3.4). Mechanizm działania kortykosteroidów w aspekcie profilaktyki NiW nie jest do końca znany. Wiadomo, że sterydy działają przeciwobrzękowo na OUN. Istnieje przypuszczenie, że deksametazon działa ośrodkowo poprzez aktywację receptorów kortykosteroidowych w jądrze pasma samotnego. Kortykosteroidy zapobiegają NiW typu zarówno wczesnego, jak i późnego. Z punktu widzenia powikłań sterydoterapii, przy tak krótkim okresie ich stosowania (zwykle są to 4 doby) warto zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia hiperglikemii i hipokaliemii.

3.7.4

Wybrane leki uzupełniające

- **Metoklopramid** – antagonistą receptorów dopaminowych typu 2 (D₂), ale także agonista receptorów 5-HT₄ i słaby antagonistą receptora 5-HT₃. Ma działanie prokinetyczne w obrębie przewodu pokarmowego (przyspiesza perystaltykę i wspomaga opróżnianie żołądka). Metoklopramid przenika też przez barierę krew-mózg i działa uspokajająco, przeciwwymiotnie, hamuje nudności. Działanie leku utrzymuje się 1–2 godziny.
- **Olanzapina** (lek przeciwpsychotyczny). Jest antagonistą receptorów dopaminergicznych i serotoninergicznych (5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}), muskarynowych, histaminowych H₁ i adrenergicznych alfa 1. Udowodniono jej działanie w profilaktyce nudności i wymiotów, jak i w leczeniu NiW przełamujących. Zalecana dawka 2×5 mg przez 5 pierwszych dni cyklu chemioterapii lub przez 3–5 dni, gdy wystąpią wymioty przełamujące. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby zalecana dawka to 5 mg. Ze stosowaniem olanzapiny (nie tylko w Polsce) wiąże się jednak pewna trudność

Tabela 3.4

Najczęstsze dawki kortykosteroidów stosowane w profilaktyce NiW. Źródło: [1]

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
deksametazon	8–12 mg <i>i.v.</i>	1. doba: 0,5–1,0 godziny przed CTH
	8 mg <i>p.o.</i>	2.–4. doba
metyloprednizolon	40–125 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przez CTH

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie; CTH – chemioterapia



Tabela 3.5

Niektóre inne leki stosowane w profilaktyce NiW. Źródło: [1]

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
metoklopramid	1–2 mg/kg <i>i.v.</i>	przed CTH i po 2 godzinach
prochlorperazyna	10–30 mg <i>i.v.</i>	co 6–8 godzin w czasie CTH
	10–20 mg <i>p.o.</i>	co 6–8 godzin w czasie CTH
chloropromazyna	12,5–50 mg <i>i.v.</i>	co 6–8 godzin w czasie CTH
	10–25 mg <i>p.o.</i>	co 6–8 godzin w czasie CTH
klonazepam	0,5–2 mg <i>i.v.</i>	co 4–6 godzin w czasie CTH
	0,5–1 mg <i>p.o.</i>	wieczorem i rano przed CTH (NiW przepowiadające)
droperidol	1 mg <i>i.v.</i>	15 min przed CTH i następnie w razie potrzeby co 6 godzin
olanzapina	10 mg <i>p.o.</i>	1 x dziennie w dniu CTH i przez 3 dni po jej zakończeniu (zapobieganie); 1 x dziennie przez 3 dni (leczenie)
tietylperazyna	6,5 mg <i>p.o.</i> lub <i>p.r.</i>	co 4–6 godzin w czasie CTH i po jej zakończeniu
	6,5 mg <i>i.v.</i>	co 8–24 godzin – ciężkie NiW

p.o. – doustnie; *i.v.* – dożylnie; *p.r.* – doodbytniczo; CTH – chemioterapia

– lek nie jest zarejestrowany do zapobiegania NiW, a jedynym poza wskazaniem rejestracyjnym przypadkiem, w którym objęto go refundacją jest choroba Huntingtona.

• **Leki przeciwhistaminowe** – stosowane w profilaktyce wymiotów wyprzedzających; ich stosowanie jest też zasadne wówczas, gdy leczenie może skutkować reakcją uczulenową u pacjenta.

3.8

Wytyczne profilaktyki i leczenia NiW u chorych poddawanych chemioterapii

Obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia wspomagającego szczegółowo opisują zasady profilaktyki przeciwwymiotnej. Zalecenia towarzystw naukowych – takich jak MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ASCO (American Society of Clinical Oncology) czy PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) – ułatwiają dobór odpowiedniego schematu profilaktyki NiW. Opierają się one na ocenie ryzyka ich wystąpienia w zależności od określonych sposobów leczenia. Zastosowanie poszczególnych leków przeciwwymiotnych z określeniem czasu ich podawania zależy od poziomu szacowanego ryzyka (wysokie, pośrednie, niskie, minimalne).

Zalecenia polskich ekspertów opierają się głównie na zaleceniach MASCC i ESMO, ale jednym z warunków ich realizacji jest dostępność zalecanych preparatów – tab. 3.6.

Chemioterapia o **minimalnym ryzyku wystąpienia NiW** wymaga doraźnego postępowania – w razie wystąpienia objawów.

Chemioterapia o **niskim potencjale emetycznym** wymaga zastosowania w profilaktyce jedynie kortykosteroidu przez pierwszy dzień, ewentualnie ze wsparciem metoklopramidem. Zastosowanie bardziej zaawansowanego leczenia jest uzasadnione wówczas, gdy standardowe postępowanie jest niewystarczające.

W przypadku chemioterapii o **średnim potencjale emetycznym** profilaktyka NiW jest wskazana u wszystkich chorych. Pacjenci przede wszystkim narażeni są na wymioty typu ostrego. Dolegliwości typu późnego są mniej prawdopodobne.

Zalecane jest zastosowanie antagonisty 5-HT₃ w pierwszej dobie leczenia (wytyczne wielu towarzystw wskazują tu na palonosetron) oraz podawanie kortykosteroidu od 1. do 4. doby. Możliwe jest dodatkowe zastosowanie benzodiazepiny. Jeżeli u chorej na raka piersi zastosowano schemat chemioterapii z dokсорubicyną (lub epirubicyną) i cyklofosfamidem to obowiązuje schemat profilaktyki przeciwwymiotnej jak dla chemioterapii o wysokim potencjale emetycznym – pacjentka powinna otrzymać antagonistę 5-HT₃, antagonistę NK-1 oraz kortykosteroid, przy czym – jeżeli nie ma możliwości zastosowania antagonisty NK-1 – to zalecanym przez MASCC i ESMO setronem jest w tym przypadku palonosetron.

U pacjentów poddawanych chemioterapii o **wysokim potencjale emetycznym** ryzyko wystąpienia NiW typu ostrego i późnego jest tak samo wysokie, a dobra kontrola NiW typu ostrego zwiększa szansę uniknięcia objawów typu późnego.

Zgodnie z wytycznymi, pacjenci leczeni wysoce emetogenną chemioterapią lub schematami zawierającymi antracyklinę i cyklofosfamid powinni otrzymać skojarzenie trzech leków: antagonisty receptora 5-HT₃ (w 1. dobie), deksametazonu (od 1. do 4. doby) i antagonisty receptora NK-1 (od 1. do 3. doby). Trzeba sobie uświadomić, że zarówno zwiększanie dawek leków, jak i wydłużenie terapii – ponad to, co zalecają standardy – nie zwiększa jej skuteczności. Stosowanie antagonisty 5-HT₃ w kolejnych dobach leczenia jest zalecane tylko wtedy, gdy chory otrzymuje w dawkach frakcjonowanych lek o wysokim potencjale emetycznym.

Innym, alternatywnym schematem profilaktyki NiW u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetycznym jest skojarzenie olanzapiny (10 mg *p.o.* w dniach 1.–4.), palonosetronu (0,25 mg *i.v.*



w 1. dniu) i deksametazonu (20 mg *i.v.* w 1. dniu). Stosowanie tego schematu nie jest jednak obecnie możliwe w polskich „realiach refundacyjnych”.

W przypadku niepowodzenia terapii zapobiegającej nudnościom i wymiotom, adekwatnej do podanej pacjentowi chemioterapii, wskazane jest zastosowanie dodatkowych leków o innych mechanizmach działania (**postępowanie ratunkowe**).

I tak u chorych, którzy otrzymali chemioterapię o niskim potencjale, zasadne jest podanie antagonisty 5-HT₃, a u chorych, którzy otrzymali leczenie o średnim potencjale emetycznym, należy rozważyć podanie antagonisty NK-1, a także benzodiazepin czy metoklopramid.

Najtrudniejsza sytuacja dotyczy chorych, którzy otrzymali pełną profilaktykę w trakcie chemioterapii o wysokim potencjale emetycznym. Zwiększanie dawek leków oraz wydłużenie czasu ich stosowania nie jest skuteczne. Można jednak spróbować zamiany ondansetronu na antagonistę 5-HT₃ o innych parametrach far-

makokinetycznych (np. palonosetron), a także dołączyć leczenie uzupełniające metoklopramidem lub benzodiazepiną. U chorych leczonych paliatywnie, rozwiązaniem w takiej sytuacji jest podanie chemioterapii o mniejszym potencjale emetycznym.

Wyżej omówione i podsumowane w tab. 3.6 wytyczne polskie zapobiegania NiW, jak już wspomniano, opracowano w oparciu głównie o zalecenia MASCC/ESMO. Choć wydawane przez poszczególne towarzystwa naukowe wytyczne zapobiegania NiW są do siebie w dużym stopniu zbliżone, warto tu jednak zwrócić uwagę na pewne różnice pomiędzy wytycznymi ASCO, MASCC/ESMO i NCCN. Niezależnie od różnic, warto też przyrzeć się bliżej, zawartości wytycznych, których autorzy nie byli skrupowani restrykcyjnymi polskimi „realiami refundacyjnymi” (tabele od 3.7 do 3.12).

U chorych otrzymujących chemioterapię o **niskim** potencjale emetycznym wytyczne ASCO (tak jak wytyczne polskie) zalecają steryd w pojedynczej dawce, natomiast towarzystwa MASCC/ESMO pozwalają na wybór jednego

Tabela 3.6

Postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetycznego chemioterapii wg zaleceń PTOK. Źródło: [1]

RYZYKO NiW	POSTĘPOWANIE
WYSOKIE	antagonistą 5-HT ₃ * (dzień 1.) + deksametazon: 12 mg (dzień 1.) i po 8 mg w dniach 2., 3. i 4. + antagonistą NK-1***: 125 mg (dzień 1.) oraz po 80 mg w dniach 2. i 3.
ŚREDNIE	antagonistą 5-HT ₃ (dzień 1.) + deksametazon 12 mg (dni 1.–4.)
NISKIE	deksametazon (dzień 1.)
MINIMALNE	jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

* dawkovanie podano w tab. 3.3

** dawki dla aprepitantu

preparatu spośród trzech: deksametazonu, antagonisty 5-HT₃ lub antagonisty receptora dopaminowego. Aż cztery opcje do wyboru dają w tym przypadku wytyczne NCCN – są to: deksametazon, metaklopramid, prochlorperazyna lub antagonisty 5-HT₃.

W przypadku profilaktyki NiW przy chemioterapii o **średnim** potencjale emetycznym (MEC) wytyczne ASCO zalecają podanie palonosetronu (w 1. dobie) w połączeniu z deksametazonem (doby 1.–3.). Niemal identyczne rekomendacje zawarto w wytycznych MASCC

Tabela 3.7

Postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetycznego chemioterapii wg zaleceń ASCO 2015.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [4, 10, 15]

Potencjał emetyczny chemioterapii	OPTYMALNE POSTĘPOWANIE
WYSOKI (także schemat AC)	<p>antagonista NK-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aprepitant 125 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie, następnie 80 mg <i>p.o.</i> w 2. i 3. dobie, • fosaprepitant 150 mg <i>i.v.</i> tylko w 1. dobie <p style="text-align: center;">+</p> <p>antagonista 5-HT₃ – tylko w 1. dobie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • granisetron 2 mg <i>p.o.</i> albo 1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>, • ondansetron 8 mg <i>p.o.</i> 2 x dobę, albo 8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>, • palonosetron 0,5 mg <i>p.o.</i> lub 0,25 mg <i>i.v.</i>, • dolasetron 100 mg <i>p.o.</i>, • tropisetron 5 mg <i>p.o.</i> albo 5 mg <i>i.v.</i>, • ramosetron 0,3 mg <i>i.v.</i> <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 12 mg <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> w 1. dobie; następnie – jeśli zastosowano aprepitant – 8 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> od 2. do 3. lub do 4. doby, natomiast jeśli zastosowano fosaprepitant – 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 2. dobie oraz 2 x 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 3. i 4. dobie.</p> <hr style="border-top: 1px dashed #ccc;"/> <p>W wydanej w 2015 r. aktualizacji wytycznych ASCO pojawiła się w tym miejscu nowa opcja terapeutyczna:</p> <p>NEPA (preparat złożony NK-1 + 5-HT₃): netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 12 mg (<i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>) w 1. dobie; następnie 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) od 2. do 4. doby.</p>
ŚREDNI	<p>palonosetron: 0,5 mg <i>p.o.</i> lub 0,25 mg <i>i.v.</i> – tylko w 1. dobie. Jeśli palonosetron nie jest dostępny, można go zastąpić innym antagonistą 5-HT₃, najlepiej granisetronem lub ondansetronem</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>deksametazon: 8 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> w 1. dobie, następnie po 8 mg <i>p.o.</i> w 2. i w 3. dobie.</p>
NISKI	deksametazon: pojedyncza dawka 8 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> przed podaniem chemioterapii
MINIMALNY	rutynowo nie zaleca się profilaktyki NiW

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie



Tabela 3.8

Zapobieganie NiW **fazy ostrej** w zależności od potencjału emetycznego chemioterapii wg zaleceń MASCC/ESMO 2013.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [13]

Potencjał emetyczny chemioterapii	OPTYMALNE POSTĘPOWANIE (1. DOBA)
WYSOKI (także schemat AC)	<p>antagonista 5-HT₃ - w 1. dobie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ondansetron 8 mg <i>p.o.</i> 2 x dobę albo 8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>, • granisetron 2 mg (lub 1 mg) <i>p.o.</i> albo 1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>, • dolasetron 100 mg <i>p.o.</i>, • tropisetron 5 mg <i>p.o.</i> albo 5 mg <i>i.v.</i>, • palonosetron 0,5 mg <i>p.o.</i> lub 0,25 mg <i>i.v.</i> <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 20 mg jednorazowo w 1. dobie (12 mg w przypadku podania aprepitantu lub fosaprepitantu)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>antagonista NK-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aprepitant – 125 mg <i>p.o.</i> jednorazowo w 1. dobie, • fosaprepitant 150 mg <i>i.v.</i> jednorazowo w 1. dobie. <p>Uwaga: jeżeli antagonistą NK-1 nie jest dostępny, to w przypadku stosowania chemioterapii wg schematu AC (skojarzenie antracyklin i cyklofosfamidu) preferowanym antagonistą 5-HT₃ jest palonosetron.</p>
ŚREDNI	<p>palonosetron: 0,5 mg <i>p.o.</i> lub 0,25 mg <i>i.v.</i> w 1. dobie</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>deksametazon: 8 mg jednorazowo w 1. dobie</p>
NISKI	deksametazon (4–8 mg jednorazowo) lub antagonistą 5-HT ₃ lub antagonistą receptora dopaminowego
MINIMALNY	rutynowo nie zaleca się profilaktyki NiW

Tabela 3.9

Zapobieganie NiW **typu późnego** w zależności od potencjału emetycznego chemioterapii wg zaleceń MASCC/ESMO 2013.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [13]

Potencjał emetyczny chemioterapii	OPTYMALNE POSTĘPOWANIE (KOLEJNE DOBY)
WYSOKI (także schemat AC)	<p>antagonista NK-1: aprepitant – 80 mg <i>p.o.</i> raz dziennie w 2. i 3. dobie, lub bez antagonisty NK-1, jeśli w 1. dobie zastosowano fosaprepitant</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 16 mg (2 x 8 mg) przez 3–4 dni lub 8 mg raz na dobę w przypadku, gdy zastosowano aprepitant lub fosaprepitant. Jeżeli zastosowano chemioterapię wg schematu AC (skojarzenie antracyklin i cyklofosfamidu), to podawanie kortykosteroidu w tej fazie nie jest zalecane.</p>
ŚREDNI	deksametazon: 8 mg raz na dobę lub 4 mg 2 x na dobę przez 2–3 dni
NISKI	rutynowo nie zaleca się leczenia przeciwwymiotnego
MINIMALNY	rutynowo nie zaleca się profilaktyki NiW

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie

Tabela 3.10

Postępowanie przeciwwymiotne u pacjentów poddawanych chemioterapii dożylniej o wysokim potencjale emetycznym (HEC) wg zaleceń NCCN 2015. Źródło: opracowanie własne na podstawie [14]

OPCJE	POSTĘPOWANIE
Opcja A	<p>antagonista NK-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aprepitant 125 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie, następnie 80 mg <i>p.o.</i> w 2. i 3. dobie, • fosaprepitant 150 mg <i>i.v.</i> w 1. dobie, • rolapitant 180 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie <p style="text-align: center;">+</p> <p>antagonista 5-HT₃:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dolasetron 100 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie; • granisetron 2 mg (lub 2 x 1 mg) <i>p.o.</i> albo 1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i> w 1. dobie, albo w systemie transdermalnym (plaster 3,1 mg/db, naklejany 24–48 h przed podaniem chemioterapii), • ondansetron 16–24 mg <i>p.o.</i> albo 8–16 mg <i>i.v.</i> w 1. dobie, • palonosetron 0,25 mg <i>i.v.</i> w 1. dobie <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli podano aprepitant: deksametazon 12 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 1. dobie, a następnie 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w dobach 2., 3. i 4., • jeśli podano fosaprepitant: deksametazon 12 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 1. dobie, 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 2. dobie, a następnie 2 x po 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 3. i 4. dobie, • jeśli podano rolapitant: deksametazon 20 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w 1. dobie, a następnie 2 x po 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w dobach 2., 3. i 4.
Opcja B	<p>NEPA (preparat złożony NK-1 + 5-HT₃): netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 12 mg (<i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>) w 1. dobie; następnie 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) w dobach 2., 3. i 4.</p>
Opcja C	<p>olanzapina – 10 mg <i>p.o.</i> od 1. do 4. doby</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>palonosetron – 0,25 mg <i>i.v.</i> w 1. dobie</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>deksametazon – 20 mg <i>i.v.</i> w 1. dobie</p>

W każdej z opcji (A, B, C) można też dodatkowo zastosować: lorazepam, 0,5–2 mg *p.o.* lub *i.v.* lub podjęzykowo co 6 godzin w dobach 1.–4. oraz H₂-bloker lub inhibitor pompy protonowej (PPI)

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie



Tabela 3.11

Postępowanie przeciwwymiotne u pacjentów poddawanych chemioterapii dożyłnej o średnim potencjale emetycznym (MEC) wg zaleceń NCCN 2015. Źródło: opracowanie własne na podstawie [14]

OPCJE	POSTĘPOWANIE	
	1. doba	2. i 3. doba
Opcja A	<p>antagonista 5-HT₃:</p> <ul style="list-style-type: none"> dolasetron 100 mg <i>p.o.</i>, granisetron 2 mg (lub 2 x 1 mg) <i>p.o.</i> albo 1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i> albo w systemie transdermalnym (plaster 3, mg/db, naklejany 24–48 h przed podaniem chemioterapii), ondansetron 16–24 mg <i>p.o.</i> albo 8–16 mg <i>i.v.</i>, palonosetron 0,25 mg <i>i.v.</i> (lek preferowany) <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 12 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>antagonista NK-1 (u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia NiW lub jeśli nie był skuteczny wcześniej zastosowany schemat dwulekowy: antagonistą 5-HT₃ deksametazon):</p> <ul style="list-style-type: none"> aprepitant 125 mg <i>p.o.</i>, fosaprepitant 150 mg <i>i.v.</i>, rolapitant 180 mg <i>p.o.</i> 	<p>monoterapia antagonistą 5-HT₃ (o ile w 1. dobie nie zastosowano palonosetronu lub granisetronu w postaci transdermalnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> dolasetron 100 mg <i>p.o.</i>, granisetron 2 mg (lub 2 x 1 mg) <i>p.o.</i> albo 1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>, ondansetron 16 mg (lub 2 x 8 mg) <i>p.o.</i> albo 8–16 mg <i>i.v.</i> <p style="text-align: center;">ALBO</p> <p>monoterapia kortykosteroidem: deksametazon 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>)</p> <p style="text-align: center;">ALBO</p> <p>antagonista NK-1 ± deksametazon (jeśli w 1. dobie zastosowano antagonistę NK-1):</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli w 1. dobie podano aprepitant: aprepitant 80 mg <i>p.o.</i> ± deksametazon 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>), jeśli w 1. dobie podano fosaprepitant lub rolapitant: opcjonalnie deksametazon 8 mg (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>).
Opcja B	<p>NEPA (preparat złożony NK-1 + 5-HT₃): netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg <i>p.o.</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>kortykosteroid: deksametazon 12 mg (<i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>)</p>	(opcjonalnie) kortykosteroid: deksametazon 8 mg (<i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>)
Opcja C	<p>olanzapina – 10 mg <i>p.o.</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>palonosetron – 0,25 mg <i>i.v.</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>deksametazon – 20 mg <i>i.v.</i></p>	olanzapina – 10 mg <i>p.o.</i>

W każdej z opcji (A, B, C) można też dodatkowo zastosować: lorazepam, 0,5–2 mg *p.o.* lub *i.v.* lub podjęzykowo co 6 godzin w dobach 1.–4. oraz H₂-bloker lub inhibitor pompy protonowej (PPI)

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie

Tabela 3.12

Postępowanie przeciwwymiotne u pacjentów poddawanych chemioterapii dożylniej o niskim i minimalnym potencjale emetycznym wg zaleceń NCCN 2015. Źródło: opracowanie własne na podstawie [14]

Potencjał emetyczny chemioterapii	OPTYMALNE POSTĘPOWANIE
NISKI	<p>deksametazon 12 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> w 1. dobie</p> <p>ALBO</p> <p>metaklopramid 10–40 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> w 1. dobie, następnie co 4–6 h w razie potrzeby</p> <p>ALBO</p> <p>prochlorperazyna 10 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> w 1. dobie, następnie co 6 h w razie potrzeby (maks. 40 mg/db)</p> <p>ALBO</p> <p>antagonista 5-HT₃:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dolasetron 100 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie, • granisetron 1–2 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie, • ondansetron 8–16 mg <i>p.o.</i> w 1. dobie.
	<p>W każdej z powyższych opcji można też dodatkowo zastosować: lorazepam, 0,5–2 mg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> lub podjęzykowo co 6 godzin w dobach 1.–4. oraz H2-bloker lub inhibitor pompy protonowej (PPI).</p>
MINIMALNY	rutynowo nie zaleca się profilaktyki NiW

i.v. – dożylnie; *p.o.* – doustnie

/EMSO, natomiast znacznie bardziej skomplikowane zalecenia NCCN dotyczące profilaktyki NiW u chorych otrzymujących chemioterapię o średnim potencjale emetycznym dają lekarzom trzy różne opcje (tab. 3.11) – we wszystkich trzech występuje antagonistą 5-HT₃, przy czym jako lek preferowany wskazany jest palonosetron (w jednej z opcji jako składnik preparatu złożonego netupitant palonosetron). Z europejskiego punktu widzenia, w amerykańskich wytycznych NCCN, a szczególnie w ich części dotyczącej MEC, uwagę zwraca bardziej „liberalne” podejście autorów (przykładem może tu być dość kontrowersyjne dopuszczanie stosowania setronów w 2. i 3. dobie po chemioterapii MEC). Należy jednak pamiętać, że choć wytyczne NCCN uwzględniają więcej opcji, każdą z nich przypisują do określonej kategorii po-

ziomu naukowego uzasadnienia. Przedstawiając szerszą perspektywę, wymagają od onkologa bardziej krytycznego podejścia.

W profilaktyce NiW u chorych leczonych chemioterapią o **wysokim** potencjale emetycznym (HEC) wytyczne ASCO zalecają podanie antagonisty NK-1 (aprepitant w 1., 2., i 3. dobie lub fosaprepitant tylko w 1. dobie) w połączeniu z antagonistą 5-HT₃ (w 1. dobie) oraz kortykosteroidu przez 4 doby. Dość podobne stanowisko znajdujemy w wytycznych MASCC/EMSO. Nowością, która pojawiła się w aktualizacji wytycznych ASCO w 2015 r. (tab. 3.7) jest możliwość zastosowania preparatu złożonego (netupitant palonosetron). Możliwość taką zawierają również – w jednej z trzech opcji zapobiegania NiW u chorych poddawanych terapii HEC – zalecenia NCCN (tab. 3.10).



3.9

Zapobieganie NiW wywołanym radioterapią

U chorych, u których planowana jest radioterapia o wysokim potencjale emetycznym zaleca się zastosowanie antagonisty receptora 5-HT₃ oraz deksametazonu. Antagonistę 5-HT₃ należy podać w typowej dawce przed radioterapią oraz przynajmniej raz w ciągu doby po radioterapii, a deksametazon w dawce 12 mg przed każdą frakcją i do 24 godzin po ostatniej.

U pacjentów poddawanych radioterapii, terapii o średnim oraz o niskim potencjale emetogennym zalecane jest podanie antagonisty 5-HT₃ przed każdą frakcją. Z kolei przy radioterapii o minimalnym potencjale emetogennym stosuje się antagonistę receptora dopaminowego w razie wystąpienia NiW.

Możliwe jest także podanie metoklopramidu, leków przeciwhistaminowych i benzodiazepin.

3.10

Rola lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w profilaktyce nudności i wymiotów

Ze względu na to, że profilaktyka NiW stosowana jest łącznie z chemioterapią i radioterapią w warunkach szpitalnych podstawowa opieka zdrowotna ma tu ograniczone znaczenie. Lekarz rodzinny może jednak pełnić istotną rolę w leczeniu objawów późnych, wdrażaniu postępowania nefarmakologicznego i modyfikacji leczenia farmakologicznego.

W podstawowej opiece zdrowotnej szczególnie istotna jest edukacja lekarzy dotycząca leczenia w chorobie nowotworowej, możliwych działaniach niepożądanych oraz terapii wspomagającej, poprawiającej jakość życia chorego. Zadaniem lekarzy POZ jest monitorowanie stanu pacjenta, monitorowanie działań niepożądanych i wykonywanie odpowiednich badań laboratoryjnych.

Tabela 3.13

Postępowanie przeciwwymiotne u chorych leczonych radioterapią.

Źródło: [2, 9]

Obszar napromieniany	Ryzyko NiW	Postępowanie
całe ciało	WYSOKIE	antagonista 5-HT ₃ (w typowej dawce) przed radioterapią oraz przynajmniej raz w ciągu doby po radioterapii + deksametazon (12 mg) przed każdą frakcją i do 24 h po ostatniej
nadbrzusze	ŚREDNIE	antagonista 5-HT ₃ przed każdą frakcją
dolna część klatki piersiowej, miednica, OUN z rdzeniem kręgowym	NISKIE	antagonista 5-HT ₃ przed każdą frakcją
głowa z szyją, kończyny, czaszka, pierś	MINIMALNE	antagonista receptora dopaminowego w razie wystąpienia wymiotów, następnie profilaktyka przed kolejnymi frakcjami

Problemem, z którym może spotkać się lekarz rodzinny jest fakt, że pacjenci poddawani leczeniu onkologicznemu często nie zgłaszają swoich dolegliwości.

W społeczeństwie pokutuje przekonanie, że nudności i wymioty są stałą komponentą terapii, a nie dolegliwością, którą należy leczyć, gdyż może doprowadzić do istotnych zaburzeń metabolicznych i często ma decydujący wpływ na skuteczność leczenia. W każdym przypadku konieczne jest więc dokładne zebranie wywiadu pod kątem występujących po leczeniu onkologicznym działań niepożądanych. W szczególności dotyczy to nudności i wymiotów, które są najczęstszym objawem towarzyszącym chemioterapii. Należy przy tym wziąć pod

uwagę rozpoznanie różnicowe i inne częste przyczyny występowania nudności i wymiotów u chorych onkologicznie (ryc. 3.1 i 3.2). Do ustalenia właściwej strategii zapobiegania i leczenia antiemetycznego ważne jest ustalenie także stopnia nasilenia dolegliwości.

Kompleksowa opieka medyczna będzie możliwa jedynie dzięki współpracy lekarzy onkologów z lekarzami innych specjalności, także lekarzami rodzinnymi.

Wiedza i kompetencje lekarza rodzinnego powinny pozwalać na przejęcie opieki nad pacjentem po przebytych leczeniu specjalistycznym. Opieka nad chorym onkologicznie powinna się opierać na jednolitych standardach postępowania zgodnych z EBM.

PIŚMIENNICTWO

1. Kawecki A., Krzakowski M., *Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią*, [w:] Krzakowski M., Warzocha K. (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, t. I, Via Medica, Gdańsk 2013: 586-597, www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie_wspomagajace.pdf. {cyt. 21.09.2015}.
2. Kalinka-Warzocha E., Warzocha K., *Zasady profilaktyki nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią i radioterapią u chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego*, „Hematologia” 2014, t. 5, nr 4, s. 332-339.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4. www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. {cyt. 21.09.2015}.
4. Kalinka-Warzocha E., *Profilaktyka nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią – aktualizacja zaleceń dla chemioterapii o dużym potencjale emetogennym*, „Medycyna Praktyczna – Onkologia”: www.mp.pl/onkologia/archipelag-onkologia/medycyna-rodzinna/show.html?id=78222. {cyt. 11.10.2015}.
5. Leppert W., *Leczenie objawów ze strony przewodu pokarmowego u chorych w medycynie paliatywnej*, „Nowiny Lekarskie” 2011; 80 (1): s. 48.
6. Jassem J., Krzakowski M., Zaucha R. [red.], *Leczenie wspomagające w onkologii – praktyczny przewodnik dla lekarzy*, ViaMedica, Gdańsk 2013.
7. Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J. i wsp., *Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: state of the art*, „Suppl. Care Cancer” 2011; 19 (supl. 1): 43-47.
8. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. i wsp., *A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy*. „Ann. Oncol.” 2006; 17: 1441-1449.



9. Kalinka-Warzocha E., *Zaburzenia układu pokarmowego*, [w:] Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.), *Onkologia Kliniczna*, t. I, Via Medica, Gdańsk 2104: 251-255.
 10. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J. i wsp., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*, „J. Clin. Oncol.” 2011; 29: 4189-4198.
 11. *NCCN Practice Guidelines In Oncology 2012. Antiemetics*. www.nccn.org. {cyt. 11.09.2015}.
 12. 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*, „Annals of Oncology” 2010; 21 (Supplement 5): 232-243.
 13. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013, www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_english_2014.pdf {cyt. 11.11.2015}.
 14. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Antiemesis*, Version 2.2015, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive.
 15. Hesketh P.J., Bohlke K., Lyman G.H., et al.: *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update*, „J Clin Oncol.” 33, 2 listopada, 2015, <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.64.3635>.
 16. Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J., et al., *Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: state of the art*, „Support Care Cancer”, marzec 2011.
 17. Didkowska J., et al.: *Podstawy onkologii klinicznej*, Janusz Meder (red.), Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011, ISBN 978-83-62110-24-7.
 18. Navari R.M., *Prevention of emesis from multiple-day and high dose chemotherapy regimens*, „J. Natl. Compr. Canc. Netw”, 2007; 5: 51-59.
 19. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C., *Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial*, „J. Support. Oncol.” 2011; 9: 188-195.
 20. Feyer P., Maranzano E., Molasiotis A., et al., *Radiotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic guideline*, „Supp. Care Cancer” 2005; 13: 122-128.
 21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego – Aloxi*.
 22. *Charakterystyka Produktu Leczniczego – Akynzeo*.
 23. *Charakterystyka Produktu Leczniczego – Emend*.
-



4

ZAPOBIEGANIE NUDNOŚCIOM I WYMIOTOM – WYTYCZNE A PRAKTYKA

Istotnym problemem u chorych onkologicznych są nudności i wymioty (NiW) towarzyszące leczeniu chorych na nowotwory. Problem ten może dotyczyć 30–95% chorych poddawanych chemioterapii. Należy sobie uświadomić, że niezabezpieczenie pacjenta przed tymi przykrymi objawami wiąże się po pierwsze – z obniżeniem jakości życia i złym nastawieniem chorego do chemioterapii, a po drugie – zwiększa prawdopodobieństwo niedożywienia, upośledzenia rekonwalescencji i pogorszenia stanu ogólnego. Opanowanie problemu nudności i wymiotów zwiększa skuteczność leczenia, poprawia samopoczucie chorego, daje szansę na poprawę stanu ogólnego, rzadziej zmusza chorego do poszukiwania pomocy doraźnej, zmniejsza częstość wizyt u specjalisty, a tym samym obniża też koszty leczenia.

Pojawia się zatem pytanie – czy lekarze onkolodzy, mając świadomość potencjału emetycznego określonych leków stosowanych w chemioterapii oraz mając wsparcie w zaleceniach towarzystw naukowych dotyczących zapobiegania NiW, korzystają z nich wystarczająco często i we właściwy sposób?

Odpowiedź na powyższe pytania można znaleźć w wynikach „Wielowymiarowego badania oceniającego stosowanie profilaktyki antyemetycznej w Polsce”, przeprowadzonego na przełomie lat 2011 i 2012 przez Sequence HC Partners Sp. z o.o.

W projekcie wzięło udział 71 specjalistów onkologii klinicznej, a rejestrem objęto 686 pacjentów. Spośród pacjentów wyłoniono 4 grupy:

1. osoby, u których nie zastosowano chemioterapii z cisplatyną (n=142) – chemioterapia o niskim potencjale emetycznym
2. chorzy, u których zastosowano chemioterapię z cisplatyną w dawce <math>< 50 \text{ mg/m}^2</math> (n=135) – chemioterapia o średnim potencjale emetycznym
3. pacjenci leczeni cisplatyną w dawce 50–70 mg/m^2 (n=205) – chemioterapia o wysokim potencjale emetycznym
4. chorzy, u których zastosowano cisplatynę w dawce >70 mg/m^2 (n=204) – chemioterapia z wysokim potencjałem emetycznym

Ankietowani lekarze deklarowali, że stosując profilaktykę nudności i wymiotów opierają się na zaleceniach PTOK (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej) – 61% oraz ESMO (European Society for Medical Oncology) – 59%, rzadziej na wytycznych NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ASCO (American Society of Clinical Oncology) czy MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Okazało się też, że 10% spośród ankietowanych lekarzy nie przestrzegało żadnych standardów leczenia NiW (6% zadeklarowało, że nie stosuje

wytycznych, 4% odpowiedziało, że stosuje inne metody terapii).

Jednakże należy podkreślić, że ankietowani lekarze mieli świadomość dużego znaczenia zapobiegania nudnościom i wymiotom u chorych poddawanych chemioterapii. W oparciu o skalę VAS (ang. *Visual Analog Scale*), gdzie 10 pkt. w skali oznacza „bardzo istotne”, a 0 pkt. „zupełnie nieistotne”, lekarze ocenili ważność postępowania przeciwwymiotnego na:

9,1 pkt. – dla osiągnięcia lepszej jakości życia w trakcie chemioterapii,

8,7 pkt. – dla uzyskania bardziej pozytywnego nastawienia do leczenia,

7,9 pkt. – dla uzyskania dobrej współpracy z pacjentem,

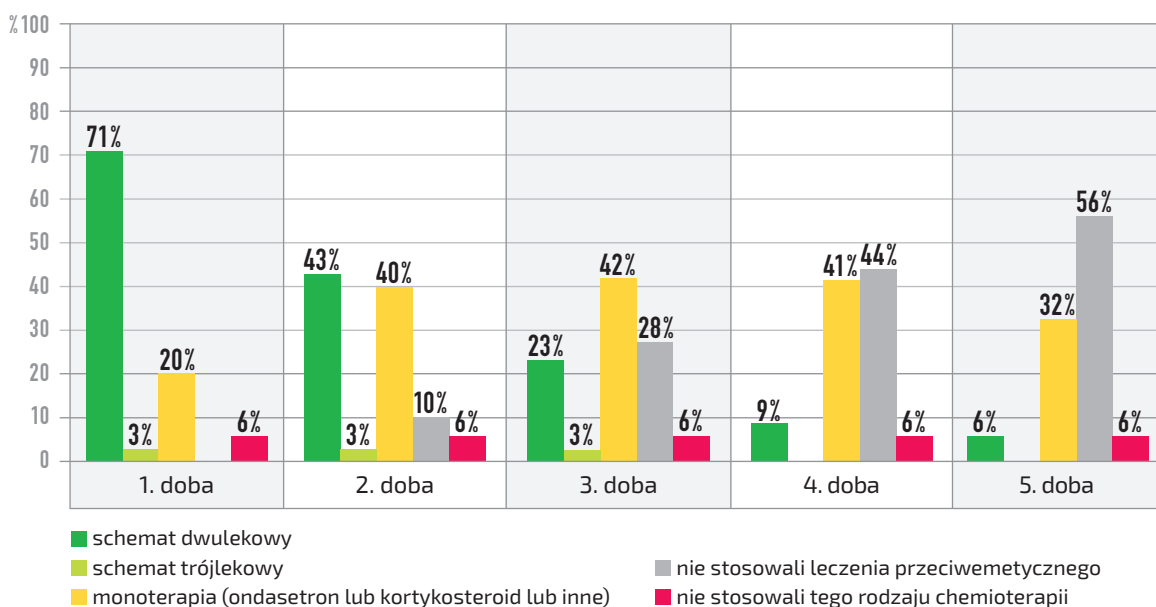
7,8 pkt. – dla utrzymania optymalnego rytmu i dawkowania chemioterapii.

W trakcie terapii z cisplatiną w dawce <50 mg/m² (chemioterapia o średnim potencjale emetycznym) zaleca się zastosowanie antagonisty 5-HT₃ w pierwszej dobie oraz deksametazonu w dawce 12 mg w dobach 1.–4. Przy chemioterapii o średnim potencjale emetycznym w zaleceniach nie pojawia się antagonist receptoru NK-1 (aprepitant), ale charakterystyka produktu leczniczego wskazuje na możliwość zastosowania tego leku (nie jest to jednak wskazanie objęte w Polsce refundacją).

Wyniki przeprowadzonej ankiety pokazały, że przy chemioterapii z cisplatiną w dawce <50 mg/m² w 1. dobie po zastosowaniu chemioterapii 87% lekarzy stosowało ondansetron, z czego jedynie 31% lekarzy z tej grupy (tj. 27% ogółu ankietowanych) w dawce zalecanej – 16 mg/dobę (61% z nich podawało go w dawce zbyt małej – 8 mg, a 7% w za dużej – 24 mg/dobę).

Rycina 4.1

Odsetek lekarzy stosujących określone schematy zapobiegania NiW w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatiną w dawce <50 mg/m². Źródło: [1]

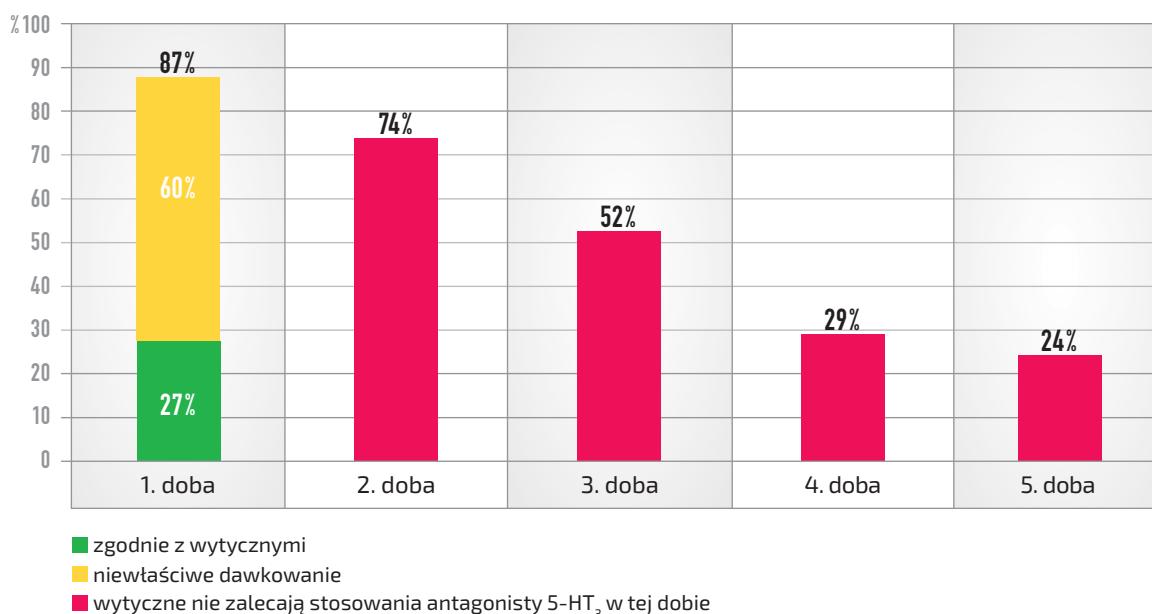




Rycina 4.2

Odsetek lekarzy stosujących ondansetron w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce <math>< 50 \text{ mg/m}^2</math>.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1]



Z kolei kortykosteroid w 1. dobie stosowało 81% uczestniczących w badaniu onkologów, ale tylko 12% z tej grupy zalecało go w dawce właściwej – 12 mg/dobę. Zazwyczaj stosowana była dawka 8 mg/dobę. Osoby, które zadeklarowały podawanie aprepitantu (dwóch lekarzy), stosowały go przez 3 doby (ryc. 4.1).

Zaskakujące są wyniki dotyczące profilaktyki przeciwwymiotnej w kolejnych dobach. Zgodnie z wytycznymi, od 2. doby po zastosowaniu chemioterapii nie zaleca się już podawania antagonisty 5-HT₃, tymczasem aż 74% badanych lekarzy nadal stosowało ondansetron, najczęściej w dawce 8 mg. W dobach 3., 4., i 5. lek ten – wbrew zaleceniom – nadal podawało odpowiednio 52%, 29% i 24% ankietowanych onkologów, przy czym najczęściej ordynowaną dawką pozostawało 8 mg (ryc. 4.2).

W 2. dobie od rozpoczęcia chemioterapii 54% onkologów deklarowało stosowanie kortyko-

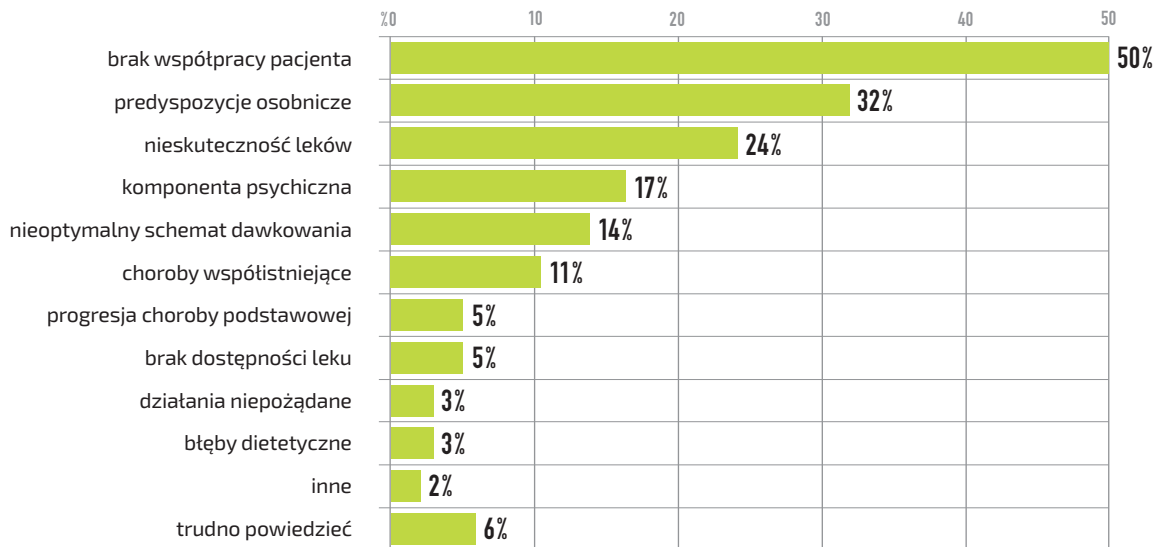
steroidu, najczęściej 8 mg, a dawkę zalecaną (12 mg) stosowało jedynie 5% spośród nich. W 3., 4., i 5. dobie kortykosteroid podawało odpowiednio 36%, 20% i 10% lekarzy, przy czym w dawce właściwej (12 mg) w 3. dobie zaledwie 8% spośród grupy deklarującej stosowanie leku, a w 4. dobie tylko 13% z nich.

W 5. dobie po podaniu chemioterapii nie ma – wg standardów – wskazań do zasadności stosowania jakiegokolwiek leku w profilaktyce NiW, i tego zalecenia przestrzegало 56% badanych.

Pojawia się zatem pytanie: jakie są efekty zastosowanych metod profilaktyki NiW? W fazie ostrej (do 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii) 37% pacjentów deklarowało wystąpienie nudności i wymiotów o umiarkowanym nasileniu i 22% o dużym nasileniu, czyli aż 59% chorych nie było skutecznie zabezpieczonych przed dolegliwościami. W fazie opóźnionej (po

Rycina 4.3

Czynniki wskazywane przez lekarzy jako przyczyny niepełnej skuteczności leczenia przeciwwymiotnego w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce <math>< 50 \text{ mg/m}^2</math>. Źródło: [1]



24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii, a do 5–7 dni) 34% pacjentów miało dolegliwości o umiarkowanym nasileniu, a 24% o dużym nasileniu (łącznie 58% chorych).

Na pytanie o przyczyny niepowodzenia przeciwdziałania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią z cisplatyną w dawce <math>< 50 \text{ mg/m}^2</math>, odpowiedzi udzieliło 66 lekarzy (ryc. 4.3). Najczęściej wskazywali oni na:

- brak współpracy ze strony pacjenta (50%),
- predyspozycje osobnicze chorego (32%),
- nieskuteczność leków (24%),
- komponentę psychiczną (17%),
- nieoptymalny schemat dawkowania (14%),
- choroby współistniejące (11%).

Inne odpowiedzi – progresja choroby podstawowej, brak dostępności leku, działania niepożądane, błędy dietetyczne, „inne”, czy „trudno powiedzieć” – cieszyły się mniejszą popularnością (możliwe było wskazanie 3 odpowiedzi przez jednego respondenta).

Trudno ustalić, co respondenci mieli na myśli wybierając odpowiedzi: „nieskuteczność leków” i „nieoptymalny schemat dawkowania”. Można przypuszczać, że przynajmniej częściową winą za nieskuteczność terapii należy obciążać niezastosowanie schematu leczenia przeciwwymiotnego zgodnie z wytycznymi i zastosowanie leków przeciwwymiotnych w nieodpowiedniej dawce.



W trakcie chemioterapii z cisplatiną w dawce 50–70 mg/m² (wysoki potencjał emetyczny) wytyczne zalecają trójlekowy schemat zapobiegania NiW. Oznacza to, że w 1. dobie chemioterapii pacjent powinien otrzymać antagonistę 5-HT₃ (np. ondansetron 2 x 8 mg co 12 godzin), deksametazon w dawce 12 mg oraz antagonistę NK-1 w dawce 125 mg. Z kolei w 2. i 3. dobie zalecane jest stosowanie deksametazonu w dawce 8 mg i antagonisty NK-1 w dawce 80 mg. W 4. dobie pacjent powinien otrzymać deksametazon w dawce 8 mg.

Ankietowani onkolodzy najczęściej stosowali jednak w tej grupie chorych dwulekowy schemat zapobiegania NiW (78% respondentów). Jedynie dwóch lekarzy (tj. 3% ogółu ankietowanych) wskazało na schemat trójlekowy, nie może to jednak dziwić, jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że aprepitant jest w Polsce objęty refundacją jedynie u chorych otrzymujących silnie emetogenną chemioterapię z zastosowaniem cisplatiną w dawce >70 mg/m² (a także,

poza wskazaniami rejestracyjnymi, w przypadku chemioterapii z zastosowaniem dokso-rubicyny i cyklofosfamidu). Z kolei 9% lekarzy w ogóle nie zastosowało u chorych z tej grupy profilaktyki NiW (ryc. 4.4).

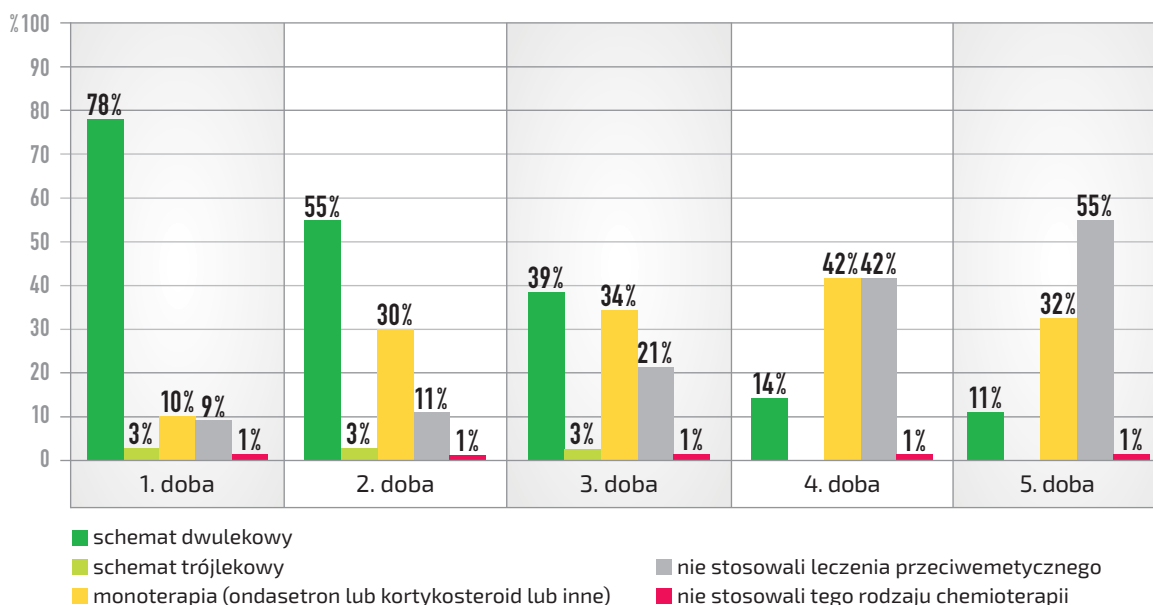
Lekarze, którzy deklarowali stosowanie inhibitora NK-1, podawali go – zgodnie z wytycznymi – przez 3 doby.

W 2. dobie 55% lekarzy stosowało schemat dwulekowy, 30% monoterapię, a 11% nie stosowało żadnej profilaktyki NiW. W 3. dobie dwulekowy schemat zapobiegania NiW stosowało 39% ankietowanych, monoterapię 34%, a 21% lekarzy nie podawało żadnego leczenia antyemetycznego. W 4. dobie 42% respondentów wykorzystywało jedynie monoterapię, a 42% w ogóle nie sięgało po leczenie NiW. 14% lekarzy nadal deklarowało schemat dwulekowy.

Dominującym zestawem leków stosowanych w tej grupie chorych w celu profilaktyki i leczenia NiW było – podobnie jak w grupie leczonych

Rycina 4.4

Odsetek lekarzy stosujących określone schematy zapobiegania NiW w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatiną w dawce 50–70 mg/m². Źródło: [1]



chemioterapią z cisplatyną w dawce $<50 \text{ mg/m}^2$ – połączenie deksametazonu i ondansetronu. Jak wynika z ankiet – było ono stosowane nawet w 5. dobie od rozpoczęcia chemioterapii.

W 1. dobie ondansetron stosowało 87% onkologów, ale tylko 35% spośród nich (tj. 31% ogółu ankietowanych) we właściwej dawce (16 mg/dobę). Najczęściej zlecano dawkę zbyt niską – 8 mg/dobę. Mimo że wytyczne zapobiegania NiW nie wskazują na zasadność stosowania antagonisty 5-HT₃ w innych dobach niż pierwsza, w 2. dobie aż 79% ankietowanych onkologów stosowało ondansetron. W 3., 4. i 5. dobie nadal robiono to – odpowiednio: 62%, 39% i 34% ankietowanych (ryc. 4.5). Warto tu zauważyć, że pozwalają na to charakterystyki produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce preparatów, których substancją czynną jest ondansetron. Wymienione zastosowanie ondansetronu nie ma jednak uzasad-

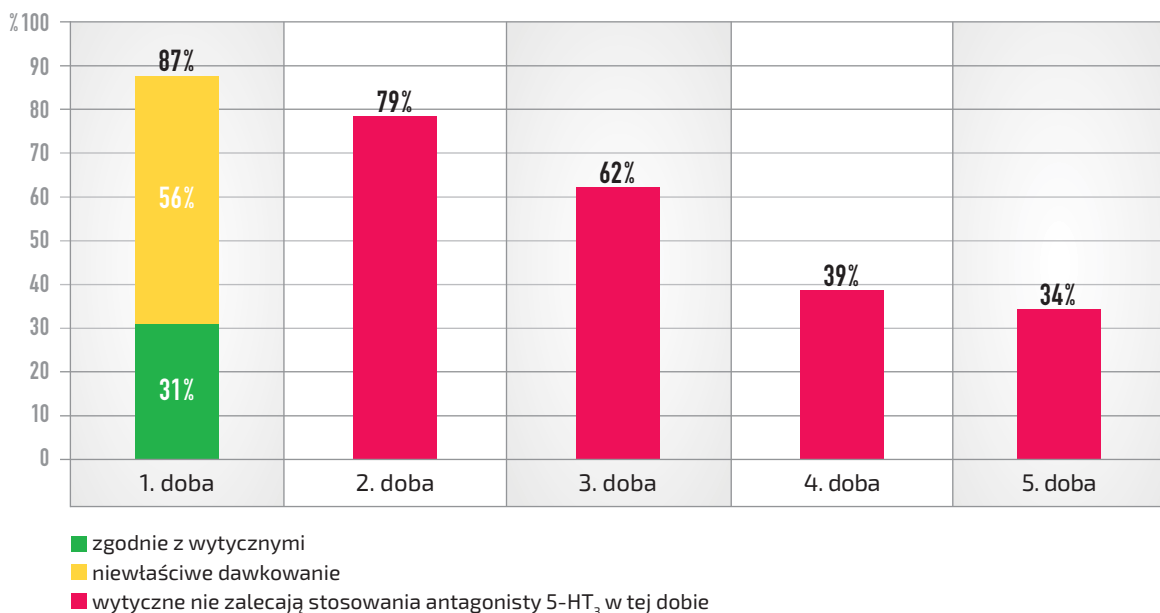
nienia naukowego – zostało ustalone przed uzyskaniem większej wiedzy na temat zapobiegania NiW. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia wielodniowego stosowania setronów.

Kortykosteroid w pierwszej dobie zaordynowało 82% respondentów, ale tylko 12% spośród nich w prawidłowej dawce (12 mg/dobę). Deksametazon był często stosowany do 5. doby włącznie, przy czym w 2. dobie stosowało go 63% ankietowanych, w 3. dobie 56%, w 4. dobie 25%, a w 5. dobie 16%. Najczęściej stosowano dawkę 8 mg.

Niestety, 64% pacjentów z omawianej tutaj grupy (tj. leczonych cisplatyną w dawce $50\text{--}70 \text{ mg/m}^2$) zgłaszało nudności i wymioty w fazie ostrej (do 24 godz. od podania chemioterapii), przy czym 27% skarżyło się na NiW o dużym nasileniu. W fazie późniejszej, z powodu NiW, cierpiało 60% pacjentów (u 28% były to objawy o dużym nasileniu).

Rycina 4.5

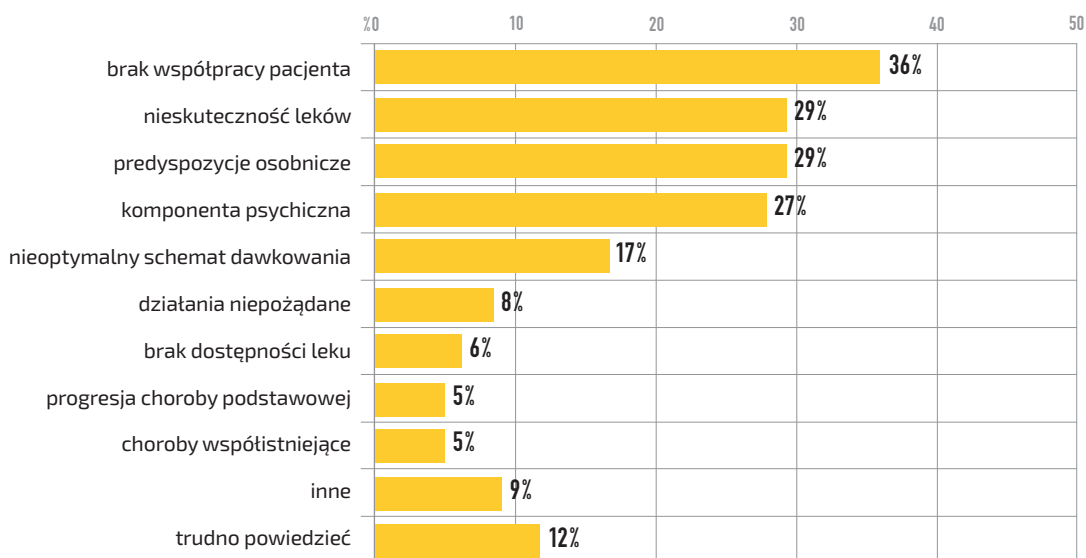
Odsetek lekarzy stosujących ondansetron w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce $50\text{--}70 \text{ mg/m}^2$.
Źródło: opracowanie własne na podstawie [1]





Rycina 4.6

Czynniki wskazywane przez lekarzy jako przyczyny niepełnej skuteczności leczenia przeciwwymiotycznego w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce 50–70 mg/m². Źródło: [1]



Dlaczego, zdaniem ankietowanych onkologów, profilaktyka NiW stosowana przez nich u chorych leczonych cisplatyną w dawce 50–70 mg/m² tak często okazywała się nieskuteczna (ryc. 4.6)? Podobnie jak w grupie leczonych cisplatyną w dawce <50 mg/m² lekarze (n=66) najczęściej obarczali winą:

- brak współpracy pacjenta (36%),
- nieskuteczność leków (29%),
- predyspozycje osobnicze (29%),
- komponentę psychiczną (27%),
- nieoptymalny schemat dawkowania (17%).

Czy przed wystąpieniem NiW skuteczniej zabezpieczani byli chorzy z grupy leczonej najwyższą dawką cisplatyny (>70 mg/m²)?

W przypadku tej grupy pacjentów tylko 26% spośród ankietowanych lekarzy skorzystało z (zalecanego przez wytyczne) schematu trójlekowego (deksametazon + ondansetron + antagonistę NK-1). Nadal dominowało jednak stosowanie schematu dwulekowego.

Kolejno w 1., 2. i 3. dobie stosowało go odpowiednio: 63%, 51% i 30% onkologów. Należy też zauważyć, że schemat dwulekowy aż 23% badanych lekarzy zalecało chorym jeszcze w 4. dobie, a 15% nawet w 5. dobie (ryc. 4.7).

W 1. dobie 89% ankietowanych onkologów zastosowało ondansetron, a 90% kortykosteroid, przy czym zalecane przez wytyczne dawkowanie zleciło tylko 40% spośród stosujących ondansetron (tj. 35% ogółu ankietowanych) i tylko 8% stosujących kortykosteroid. Ondansetron był stosowany – wbrew wytycznym – aż do 5. doby (ryc. 4.8), przy czym

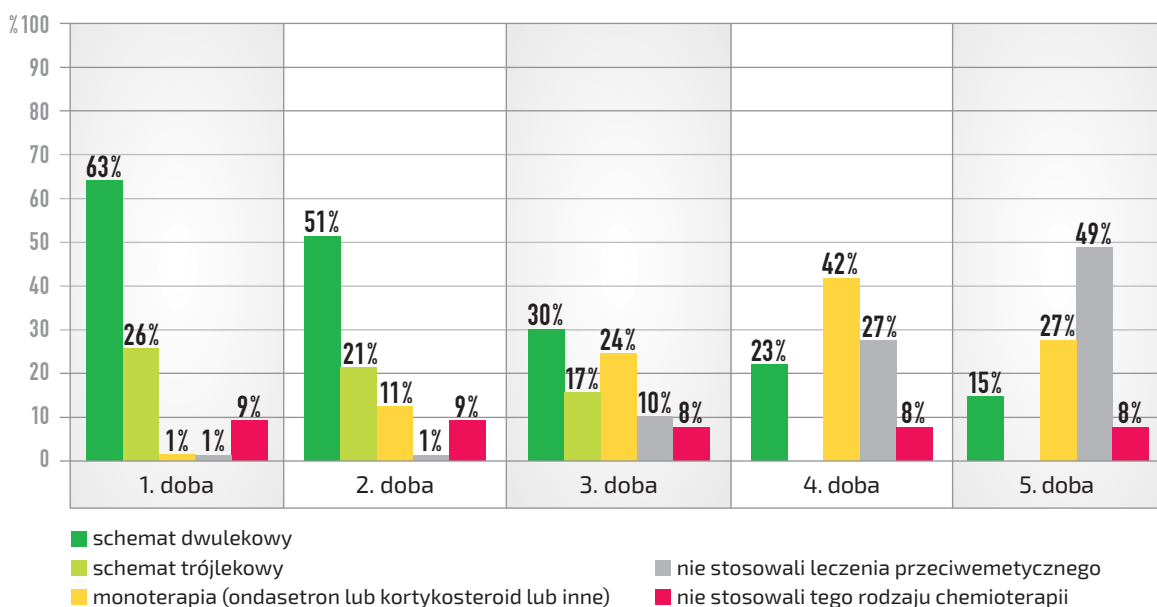
odsetek stosujących go lekarzy w kolejnych dobach sukcesywnie malał (w 5. dobie wynosił 31%).

Oceniając efektywność ogólną zastosowanej profilaktyki NiW w grupie chorych leczonych cisplatyną w dawce >70 mg/m², można stwierdzić, że w fazie ostrej 36% chorych w ogóle nie doświadczało NiW. W fazie opóźnionej było to 40% pacjentów. Objawy o umiarkowanym lub dużym nasileniu występowały w fazie ostrej odpowiednio u 37% i 27% pacjentów, natomiast w fazie opóźnionej u – odpowiednio – 32% i 28% chorych.

Porównanie skuteczności schematu trójlekowego (deksametazon + ondansetron + aprepitant) z dwulekowym (deksametazon + ondansetron) w grupie chorych leczonych cisplatyną w dawce >70 mg/m² pokazuje wyraźną przewagę schematu trójlekowego. Nudności i wymioty w fazie ostrej nie występowały u 40% pacjentów, którzy otrzymali 3 leki oraz u 28% leczonych 2 lekami (ryc. 4.9).

Rycina 4.7

Odsetek lekarzy stosujących określone schematy zapobiegania NiW w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce >70 mg/m². Źródło: [1]

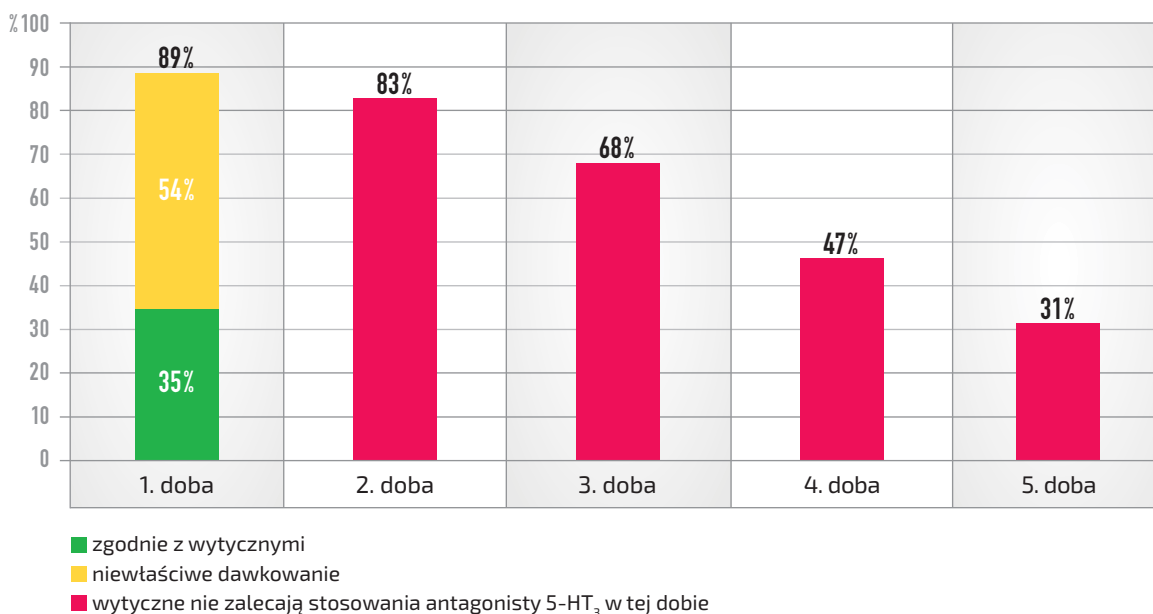




Rycina 4.8

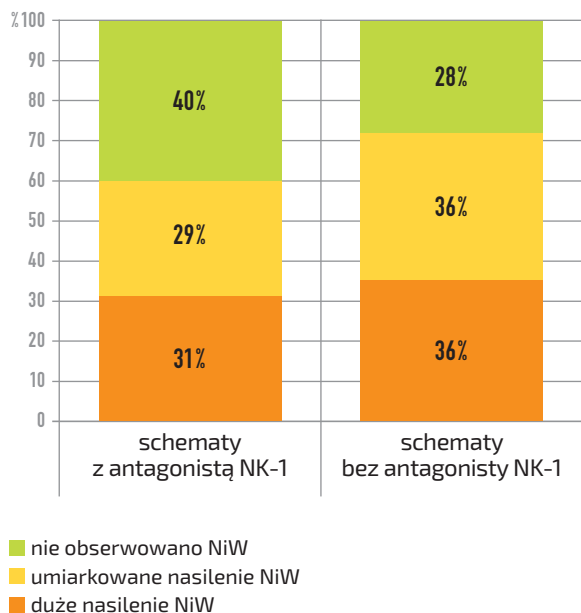
Odsetek lekarzy stosujących ondansetron w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce >70 mg/m².

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1]



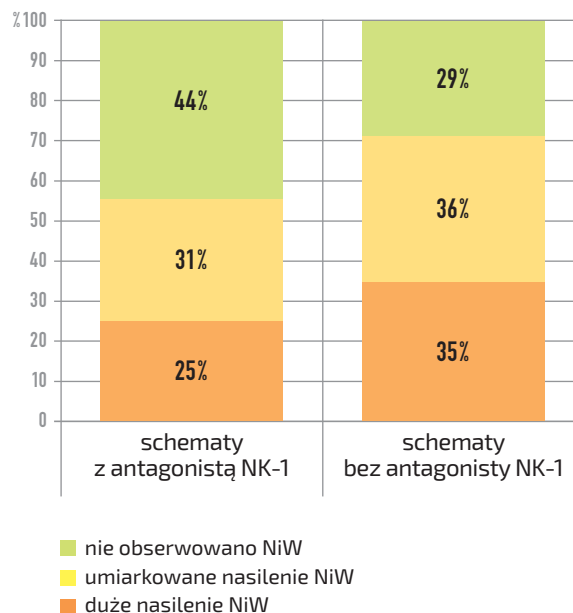
Rycina 4.9

Porównanie skuteczności schematów trójlekowego (deksametazon + ondansetron + antagonistę NK-1) i dwulekowego (deksametazon + ondansetron) w zapobieganiu NiW **fazy ostrej** w grupie chorych leczonych cisplatyną w dawce 70 mg/m². Źródło: [1]



Rycina 4.10

Porównanie skuteczności schematów trójlekowego (deksametazon + ondansetron + antagonistę NK-1) i dwulekowego (deksametazon + ondansetron) w zapobieganiu NiW **fazy opóźnionej** w grupie chorych leczonych cisplatyną w dawce 70 mg/m². Źródło: [1]



Różnica ta była jeszcze bardziej widoczna w fazie opóźnionej: NiW nie pojawiły się u 44% chorych, którzy otrzymali 3 leki oraz u 29% pacjentów, u których nie zastosowano antagonisty NK-1 (ryc. 4.10).

Wyniki te potwierdzają zasadność stosowania standardów. Pojawia się zatem pytanie: dlaczego tylko 26% lekarzy zastosowało schemat trójlekowy? I dlaczego nie wszyscy stosują pozostałe leki w zalecanych dawkach? Można przypuszczać, że precyzyjniejsze dostosowanie się do standardów pozwoliłoby na wyższą skuteczność zapobiegania i leczenia NiW.

Zapytani o przyczyny niepełnej skuteczności stosowanej przez nich profilaktyki NiW u chorych leczonych cisplatyną w dawce >70 mg/m² lekarze (n=66) najczęściej wskazywali:

- nieskuteczność leków (31%),
- predyspozycje osobnicze chorego (31%),
- brak współpracy pacjenta / niestosowanie leku (29%),

- komponentę psychiczną / inny mechanizm (21%),
- nieoptymalny schemat dawkowania (15%),
- brak dostępności leku (10%).

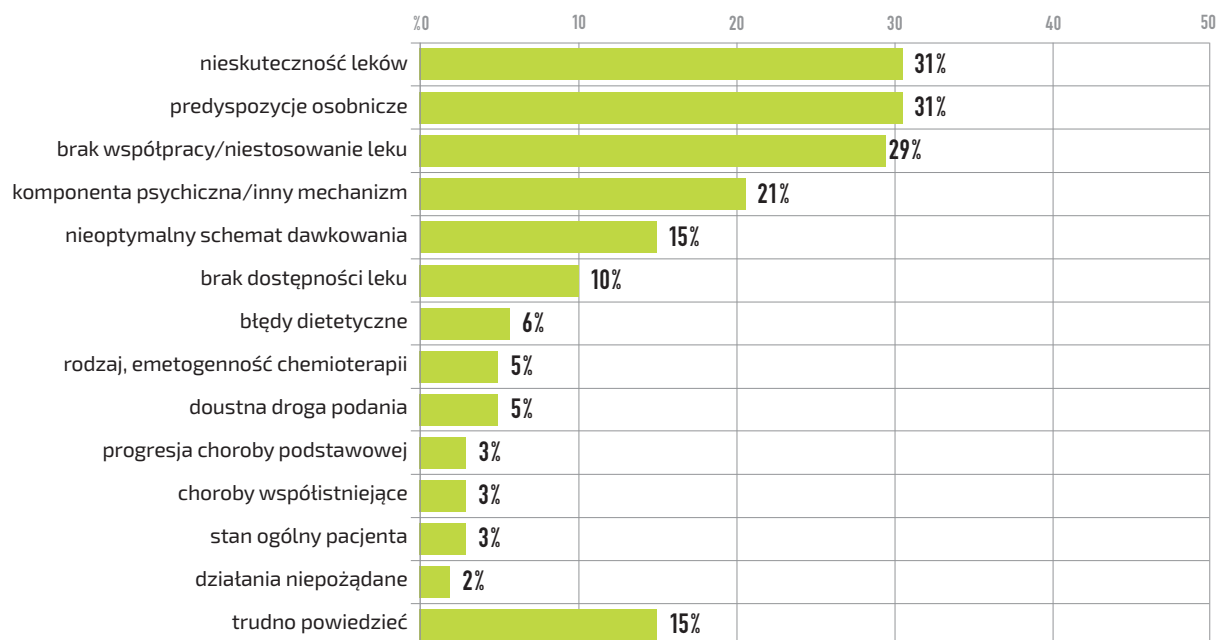
W analizowanym tu „Wielowymiarowym badaniu oceniającym stosowanie profilaktyki antyemetycznej w Polsce” zwrócono też uwagę na inny, niezwykle istotny w kontekście stosowania wytycznych aspekt profilaktyki NiW u pacjentów poddawanych chemioterapii, a mianowicie na zalecenia stosowania leków w domu, w kolejnych dniach po rozpoczęciu chemioterapii.

Receptę na lek przeciwwymiotny otrzymywało 86% pacjentów. Aż w 90% przypadków na receptie znalazł się ondansetron, co nie jest uzasadnione ani mechanizmem działania tej grupy leków, ani jakimikolwiek dowodami na skuteczność takiego postępowania.

Nieprzestrzeganie wytycznych w zakresie zapobiegania nudnościom i wymiotom u cho-

Rycina 4.11

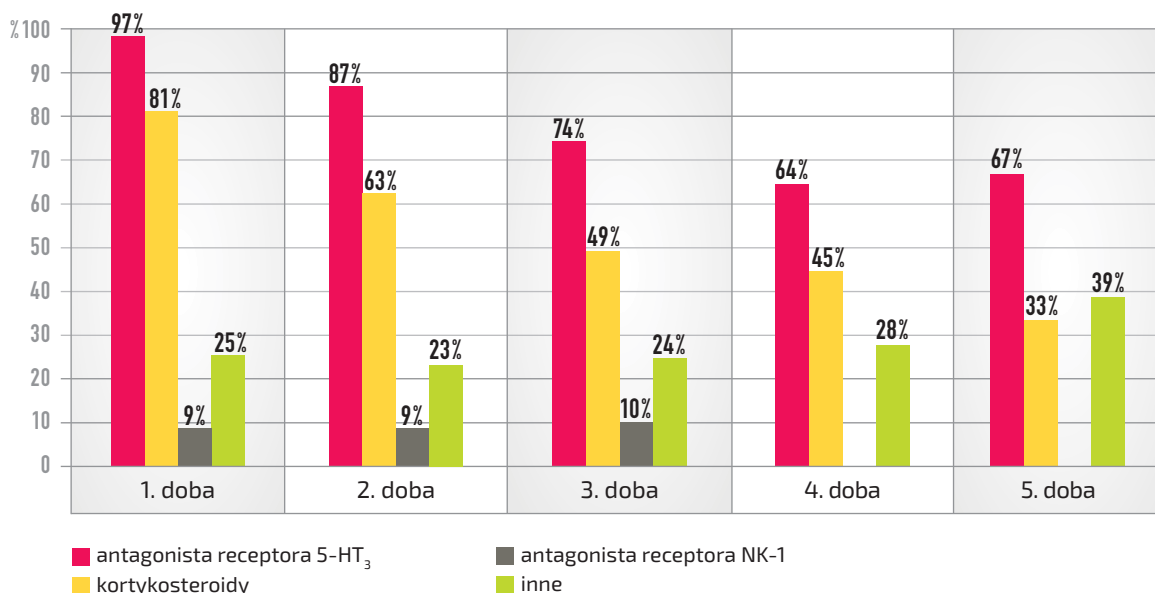
Czynniki wskazywane przez lekarzy jako przyczyny niepełnej skuteczności leczenia przeciwmetycznego w grupie chorych leczonych chemioterapią z cisplatyną w dawce >70 mg/m². Źródło: [1]





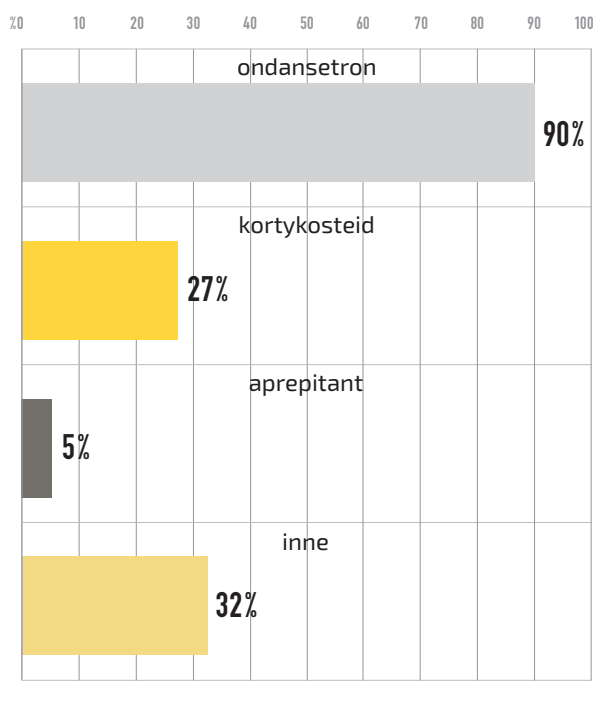
Rycina 4.12

Grupy leków przeciwwymiotnych stosowane w kolejnych **dobach od zastosowania chemioterapii** – wartości procentowe odnoszą się do liczby pacjentów otrzymujących profilaktykę NiW w danej dobie. Wykres dotyczy pacjentów z wszystkich grup chemioterapii. Źródło: [1]



Rycina 4.13

Preparaty antiemetyczne wypisane na receptę do stosowania w domu. Źródło: [1]



rych leczonych onkologicznie nie jest tylko polskim problemem.

W opublikowanym w sierpniu 2015 r. francuskim badaniu NAVI, w którym uczestniczyło 291 pacjentów poddawanych chemioterapii, 69,4% z nich otrzymywało chemioterapię o wysokim potencjale emetycznym. W tej grupie chorych profilaktykę NiW zgodnie z wytycznymi otrzymało 77,7% chorych.

Oszacowano, że w fazie ostrej i opóźnionej nudności i wymioty występowały odpowiednio – u 40,4% i 34,8% chorych.

Badanie przeprowadzone niedawno w Brazylii (França M.S. i wsp., 2015) pokazało z kolei, że u nawet 78% pacjentów otrzymujących chemioterapię w jednym z prywatnych szpitali onkologicznych w São Paulo nie stosowano profilaktyki przeciwwymiotnej zgodnie z wytycznymi ASCO. Problem dotyczył głównie chorych, którzy otrzymywali chemioterapię o niskim i średnim potencjale emetycznym.

Saudyjskie retrospektywne badanie dotyczące dzieci w wieku poniżej 14. r.ż. (Aseeri M. i wsp., 2013), u których zastosowano chemioterapię, również pokazało, że profilaktyka nudności i wymiotów była niewystarczająca. W badanej grupie 57,1% dzieci (n=49) otrzymywało chemioterapię o wysokim, a 42,9% o średnim potencjale emetycznym. Jedynie 20,4% dzieci otrzymało właściwą profilaktykę przeciwwymiotną. Ustalono też, że 28,6% pacjentów doznawało wyjątkowo uporczywych i silnych wymiotów przetłumających (tzw. *breakthrough emesis*), przy czym w zdecydowanej większości były to dzieci, którym podawano chemioterapię o wysokim potencjale emetycznym. W toku analizy okazało się, że ani jedno dziecko spośród tych, które miały wyjątkowo silne i uporczywe wymioty, nie otrzymało właściwej, zgodnej z wytycznymi, profilaktyki NiW.

Zarówno wyniki badania przeprowadzonego w Polsce, jak i przytoczonych prac zagranicznych pokazują, że problem nieadekwatnej profilaktyki nudności i wymiotów u chorych onkologicznych poddawanych chemioterapii

jest istotny i wymaga pilnego rozwiązania. Nieprzebrnięcie wytycznych w zakresie przeciwdziałania nudnościom i wymiotom w przebiegu chemioterapii (zarówno tej o wysokim, jak i średnim potencjale emetycznym) skutkuje występowaniem niedostatecznej kontroli omawianych dolegliwości i gorszą jakością życia chorych oraz nieuzasadnionymi wydatkami. Niedostateczna kontrola nudności i wymiotów powoduje zakłócenia w realizowaniu zaplanowanego leczenia przeciwnowotworowego. Wskazane jest stałe monitorowanie prawidłowości postępowania przeciwwymiotnego w Polsce. Prawidłowa alokacja środków finansowych pozwoli na wprowadzenie nowoczesnych i naukowo uzasadnionych metod zapobiegania nudnościom i wymiotom.

Trzeba pamiętać, że właściwe leczenie wspomagające może decydować o skuteczności leczenia nowotworu. Chorzy, u których optymalne leczenie wspomagające stosowane jest konsekwentnie od początku terapii antynowotworowej mają większe szanse na powodzenie leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Raport *Wielowymiarowe badanie oceniające stosowanie profilaktyki antiemetycznej w Polsce*, Sequence HC Partners Sp. z o.o., 2012.
2. Vanbockstael J., Coquan E., Guerant S., et al.: *How to improve the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting?*, The French NAVI study, „Support Care Cancer”, 14 sierpnia 2015. [Epub ahead of print], www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268784 {cyt. 7.09.2015}.
3. França M.S., Usón Junior P.L., Antunes Y.P., et al.: *Assessment of adherence to the guidelines for the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy*, Einstein (São Paulo), 13 czerwca 2015;(2): 221-5, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26154543 {cyt. 12.09.2015}.
4. Aseeri M., Mukhtar A., Al Khansa S., et al.: *A retrospective review of antiemetic use for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology patients at a tertiary care center*, „J Oncol Pharm Pract.”, 19 czerwca 2013; (2): 138-44, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034405 {cyt. 1.10.2015}.



5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego – Emend.*
 6. Roila F., Herrstedt J., Apro 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*, „Annals of Oncology” 2010; 21 (Supplement 5): 232–243.
 7. Kawecki A., Krzakowski M., *Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią*, [w:] Krzakowski M., Warzocha K. (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, t. I, Via Medica, Gdańsk 2013:586–597, www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie_wspomagajace.pdf. {cyt. 21.09.2015}.
 8. Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J., et al.: *Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: State of the art*, „Support Care Cancer”, marzec 2011.
 9. Didkowska J., et al.: *Podstawy onkologii klinicznej*, Janusz Meder (red.), Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
-



5

PODSUMOWANIE

Zwiększający się udział chorób nowotworowych w grupie schorzeń cywilizacyjnych wymaga planowania oraz wdrażania właściwych strategii terapeutycznych z perspektywy leczonych pacjentów, funkcjonujących na rynku świadczeniodawców usług zdrowotnych oraz organizatorów opieki onkologicznej w Polsce. Zgodnie z założeniami współczesnego modelu leczenia przeciwnowotworowego, integralnym obszarem aktywnego postępowania klinicznego z pacjentem z chorobą nowotworową powinno być równoległe zapewnienie pełnowymiarowego leczenia wspomagającego. Ta naturalna komponenta opieki onkologicznej ma umożliwić pacjentom uzyskiwanie kompleksowego, wielowymiarowego wsparcia w pokonywaniu trudności związanych z chorobą nowotworową oraz wszelkich uciążliwości wynikających z reżimu podejmowanej terapii przeciwnowotworowej.

Jednym z najtrudniejszych doświadczeń dla większości pacjentów w trakcie chemioterapii są nudności i wymioty. Konsekwencje utrzymujących się nudności i wymiotów w czasie trwania trudnej, wymagającej terapii przeciwnowotworowej są powodem istotnego obniżenia postrzeganej jakości życia przez pacjentów, co w praktyce radykalnie zmniejsza ich motywację do kontynuowania leczenia, a w skrajnych przypadkach wpływa nawet na decyzję o jego przerwaniu. O doniosłej wadze tego problemu, rzutu-jącej bezpośrednio na wyniki leczenia przeciw-

nowotworowego, może świadczyć fakt, że jeszcze do niedawna nudności i wymioty wymieniane były przez pacjentów jako główny powód rezygnacji z terapii onkologicznej i to nawet wówczas, gdy leczenie nowotworu było skuteczne. W tym kontekście umiejętne zapobieganie nudnościom i wymiotom u pacjentów w okresie chemioterapii warunkuje *notabene* uczestnictwo takiej osoby w leczeniu onkologicznym.

Szczególną grupę chorych stanowią w Polsce pacjenci otrzymujący chemioterapię o średnim potencjale emetycznym. Szacuje się, że jest ich w naszym kraju ok. 51 tysięcy. W tej grupie chorych rozdźwięk pomiędzy przyjętymi na świecie standardami postępowania a dostępnością wskazywanych przez nie jako skuteczne metod farmakologicznej profilaktyki NiW wydaje się największy. W tej grupie pacjentów zaleca się zwykle stosowanie tzw. terapii dwulekowej, składającej się z antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu – w tym przypadku spośród wszystkich setronów międzynarodowe wytyczne (ASCO, MASCC/ESMO, NCNN) zgodnie wskazują palonosetron jako lek preferowany. Jedynie polskie wytyczne nie wyróżniają – spośród innych antagonistów 5-HT₃ – stosowania palonosetronu, podkreślając równocześnie, że palonosetron – jako jedyny setron – oprócz zapobiegania nudnościom i wymiotom typu ostrego zmniejsza również częstość dolegliwości typu późnego.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych oraz przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej i kosztowej (pozytywnie zaopiniowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) można wnioskować, że obecne działania w zakresie zapobiegania i leczenia przeciwwymiotnego w tej grupie chorych są niewystarczające dla ok. 25 tys. pacjentów. Taka sytuacja wpływa w niekorzystny sposób na efektywność prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego, wymuszając równocześnie konieczność wdrożenia kosztownego postępowania interwencyjnego. Jednak główną przeszkodę w dostępie polskiego pacjenta do nowoczesnej profilaktyki i leczenia antiemetycznego stanowi krótkowzroczna polityka refundacji innowacyjnych leków przeciwwymiotnych w Polsce. Wśród argumentów mogących uzasadnić objęcie palonosetronu finansowaniem ze środków publicznych znajduje się porównywalna skuteczność w kontroli nudności i wymiotów ostrych, a także wyraźnie wyższa skuteczność w kontroli nudności i wymiotów późnych w porównaniu do klasycznych antagonistów receptorów 5-HT₃. W wyniku postępu w leczeniu chemioterapeutycznym coraz częściej preferuje się doustną formę nowoczesnych chemioterapeutyków, z którą powinna korelować możliwość prowadzenia doustnej profilaktyki przeciwwymiotnej. Palonosetron spełnia ten warunek – forma doustna leku jest znacznie wygodniejsza do zastosowania przez pacjenta w porównaniu z postacią dożylną preparatu.

W warunkach polskiej praktyki klinicznej farmakologiczna profilaktyka nudności i wymiotów wiąże się z problemami występującymi głównie po stronie racjonalnego zarządzania terapią oraz dostępności polskich pacjentów do nowoczesnych leków przeciwwymiotnych. Na pierwszy plan wysuwają się omówione wcześniej nieprawidłowości w zakresie ordynacji lekarskiej leków przeciwwymiotnych. Jak

wynika z danych pochodzących z przytoczonego w naszym raporcie badania ankietowego, przeprowadzonego w grupie specjalistów onkologii klinicznej, polscy lekarze nie stosują leków przeciwwymiotnych zgodnie z przyjętymi standardami. W szczególności zbyt często i w sposób nieuzasadniony merytorycznie (biorąc pod uwagę uzyskiwane efekty kliniczne) zlecają ondansetron w grupie pacjentów, dla których lek ten *de facto* nie przynosi wymiernych korzyści terapeutycznych, generując tylko niepotrzebne koszty pokrywane z pieniędzy polskiego podatnika. Akceptowanie takiej nieracjonalności wydaje się szczególnie niezrozumiałe w sytuacji, gdy potencjalnie istnieje możliwość zastosowania w tej grupie pacjentów nowoczesnego preparatu z grupy setronów – palonosetronu. Być może poprawiłaby się sytuacja, gdyby leczenie wspomagające zostało uwzględnione w rozporządzeniu ministra zdrowia określającym algorytm rozliczania świadczeń onkologicznych, tak aby prawidłowe, właściwie dawkowane leczenie antiemetyczne było warunkiem rozliczenia chemioterapii – zgodnie z zasadą obniżonej wyceny procedury, która odbywa się z pominięciem działań wspomagających, a więc realizowana jest w sposób nieprawidłowy.

Dobra dostępność nowoczesnych sposobów przeciwdziałania nudnościom i wymiotom powinna być elementem zintegrowanego modelu leczenia wspomagającego, którego osiągnięcie nie jest możliwe bez położenia nacisku na edukację lekarzy (także innych specjalności niż onkologia) oraz samych pacjentów.

Edukacja jest niezbędna szczególnie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony terapii podstawowej, których leczeniem zajmują się w praktyce nie tylko onkolodzy, ale również lekarze rodzinni czy interniści.

Problem świadomego podejścia terapeutycznego do ograniczania uciążliwych dla pacjenta



objawów ubocznych leczenia onkologicznego nabiera podstawowego znaczenia, bowiem strach przed ich wystąpieniem jest częstą przyczyną rezygnacji pacjentów z kontynuowania terapii przeciwnowotworowej i to nawet wówczas, gdy okazuje się skuteczna.

Tymczasem włączenie elementów leczenia wspomagającego stanowi funkcję wspierającą pacjentów z chorobami nowotworowymi w trudnych chwilach kryzysu terapeutycznego, przywraca im nadzieję i – bez wątpienia – podnosi ich jakość życia.

the 1990s, the number of people with a mental health problem has increased in the UK (Mental Health Act 1983, 1990).

There is a growing awareness of the need to improve the lives of people with mental health problems. The Department of Health (1999) has set out a strategy for mental health care in the UK, which includes a commitment to improve the lives of people with mental health problems.

The strategy is based on the following principles:

• To improve the lives of people with mental health problems, it is essential to ensure that they have access to the best possible care and support.

• The care and support should be based on the needs of the individual, and should be provided in a way that respects their dignity and autonomy.

• The care and support should be provided in a way that is accessible to all people with mental health problems, regardless of their race, ethnicity, religion, or social class.

• The care and support should be provided in a way that is based on the best available evidence, and should be evaluated and monitored to ensure that it is effective.

• The care and support should be provided in a way that is based on the principles of recovery, which involves helping people to lead meaningful and fulfilling lives.

The strategy also includes a commitment to improve the lives of people with mental health problems by addressing the social determinants of mental health, such as poverty, unemployment, and housing.

The strategy is a key part of the government's commitment to improve the lives of people with mental health problems, and it is essential that it is implemented effectively.

The strategy is based on the following principles:

• To improve the lives of people with mental health problems, it is essential to ensure that they have access to the best possible care and support.

• The care and support should be based on the needs of the individual, and should be provided in a way that respects their dignity and autonomy.

• The care and support should be provided in a way that is accessible to all people with mental health problems, regardless of their race, ethnicity, religion, or social class.

• The care and support should be provided in a way that is based on the best available evidence, and should be evaluated and monitored to ensure that it is effective.

• The care and support should be provided in a way that is based on the principles of recovery, which involves helping people to lead meaningful and fulfilling lives.

The strategy also includes a commitment to improve the lives of people with mental health problems by addressing the social determinants of mental health, such as poverty, unemployment, and housing.

The strategy is a key part of the government's commitment to improve the lives of people with mental health problems, and it is essential that it is implemented effectively.

The strategy is based on the following principles:

• To improve the lives of people with mental health problems, it is essential to ensure that they have access to the best possible care and support.

• The care and support should be based on the needs of the individual, and should be provided in a way that respects their dignity and autonomy.

• The care and support should be provided in a way that is accessible to all people with mental health problems, regardless of their race, ethnicity, religion, or social class.

• The care and support should be provided in a way that is based on the best available evidence, and should be evaluated and monitored to ensure that it is effective.

• The care and support should be provided in a way that is based on the principles of recovery, which involves helping people to lead meaningful and fulfilling lives.

