

Současné možnosti farmakologické léčby nádorové anorexie a kachexie

**XII.brněnský den paliativní medicíny
26.10.2006**

Miroslav Tomáška, FN Brno, Bohunice

Nádorová kachexie

charakteristika

50 % všech onkologických pacientů

- **anorexie**
- **ztráta tělesné hmotnosti**
 - **úbytek tuku i svalstva**
- **astenie**
- **anemie**
- **psychická deprese**
- **snížení výkonnostního stavu (PS)**
- **snížení kvality života**

Nádorová kachexie

klinický význam

- **ztráta hmotnosti**
 - > 5% zhoršení tolerance chemoterapie
zhoršení celkové prognózy
 - > 15% porucha fyziologických funkcí
 - > 30% blízkost smrti
- **kachexie je hlavní příčinou smrti**
u 20% zemřelých onkologických pacientů





Nádorová anorexie

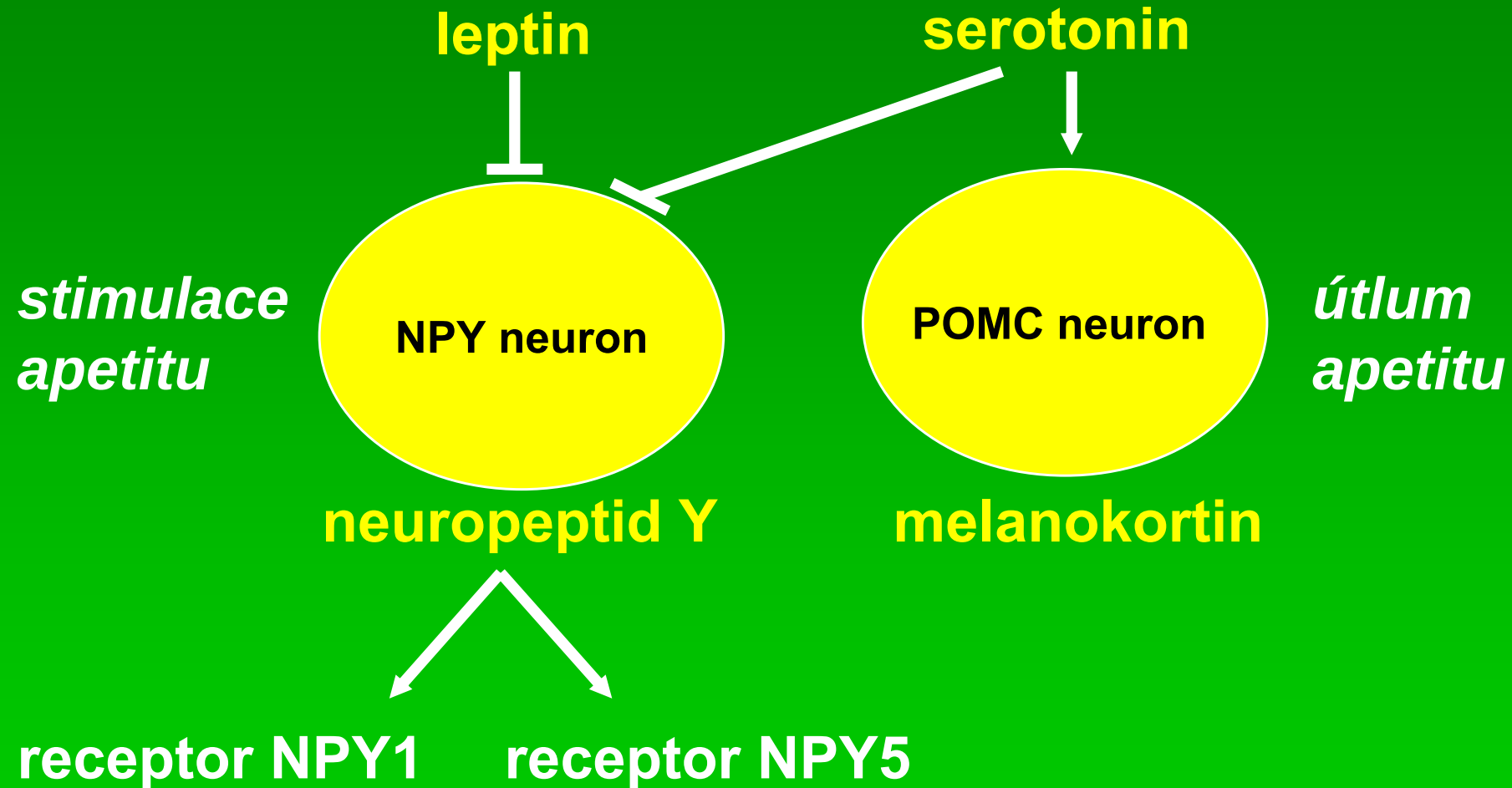
- **ztráta chuti k jídlu** (podle VAS 0-10)
- **sytost** (chybí pocit hladu)
 - vzniká během jídla
 - snížená akomodace žaludku
 - přetrvávající delší dobu po jídle
 - porucha antropylorické motility
- **kombinace ztráty chuti + sytosti**
- **porucha chuťových preferencí**
- **nízký příjem stravy bez zjistitelné příčiny**

Charakteristika nádorové anorexie

- **nádorovou anorexií je nutno odlišit od**
 - **nechutenství po chemoterapii nebo**
 - **při infekční komplikaci**
- **nádorová anorexie může být tak těžká, že téměř úplně znemožní příjem stravy**
- **nád. anorexie nekoreluje vždy se ztrátou tělesné hmotnosti, s rozsahem kachexie ani se ztrátou svalů**

Centrální řízení apetitu

nucleus arcuatus hypothalamu



Sekundární efekty: **TRH, CRH, oxytocin, orexin** aj.

Mediátory kachektického procesu

IL-1

IL-6

TNF- α

Interferon- γ

CNF

ciliární neurotrofický faktor

LMF

lipidy mobilizující faktor

PIF

proteolýzu indukující faktor

Cytokiny produkované
hostitelem nebo nádorem

současně potlačují apetit

není korelace
se stupněm kachexie

Katabolické faktory
produkované nádorem

žádný vliv na apetit

silně koreluje
se stupněm kachexie₉

Rozdělení nádorové kachexie ve vztahu k léčbě

■ primární

- v popředí jsou metabolické změny
 - mediátory kachexie
- nemocný „může“ jíst / přijímat živiny
- nutriční podpora bývá málo úspěšná

■ sekundární

- └ nemocný nemůže jíst pro omezený přístup k zažívacímu traktu
- └ nutriční podpora může být úspěšnější
 - umělá klinická výživa

Strategie léčby nádorové anorexie / kachexie

Nutriční přístup

+

Farmakologický přístup

nutriční rada

sipping

sondová EV

cyklická noční výživa

PEG

parenterální výživa

rybí olej / EPA

kortikosteroidy

megestrol acetát

nesteroidní

antiflogistika

Farmakologická léčba nádorové anorexie a kachexie

- **kortikosteroidy**
- **gestageny**
 - megestrol-acetát, medroxyprogesteron-acetát
- **anabolika**
- **kannabinoidy**
- **thalidomid**
- **metoklopramid**
- **nesteroidní antiflogistika**
- **melatonin**
- **pentoxifyllin**

Kortikosteroidy

v léčbě nádorové anorexie a kachexie

- **první léky, zkoušené ve studiích**
 - Moertel, 1974
- **signifikanční zvýšení apetitu**
- **přechodný efekt trvající cca 4 týdny**
- **většinou bez signifikantního vzestupu tělesné hmotnosti**
- **četné nežádoucí účinky**

Megestrol acetát

v léčbě nádorové anorexie a kachexie

Review randomizovaných klin.studií

- **efekt závislý na dávce**
 - v rozsahu 160 – 800 mg/den (až 1600 mg/den)
- **zlepšení apetitu** **60-90%**
 - v některých studiích zmírnění nevolnosti
- **signif.vzestup hmotnosti** **20-60%**
- **přežívání** **n.s.**
- **celková kvalita života** **n.s.**

Megestrol acetát

v léčbě nádorové anorexie a kachexie

Nežádoucí účinky

- periferní otoky, retence tekutin
- sklon k trombembolismu
- cushingoidní změny
 - hyperglykemie
 - hypertenze
- poruchy potence u mužů
- nepravidelnost menses u žen

Medroxygesteron acetát

v léčbě nádorové anorexie a kachexie

- **efekt závislý na dávce**
 - v rozsahu 300 – 4000 mg/den
- **podobný efekt jako MA**
- **podobný profil nežádoucích účinků**

Studie MA versus dexametazon versus fluoxymesteron

475 pac., prům.věk 68 r., pokročilé nádory plic, GI aj.
současná chemoterapie u 53%

megestrolacetát
800 mg v tabl.
+ placebo tbl.

dexametazon
4x 0,75 mg

anabolikum
fluoxymesteron
2x 10 mg

158 pac.

159 pac.

158 pac.

Medián doby léčení :

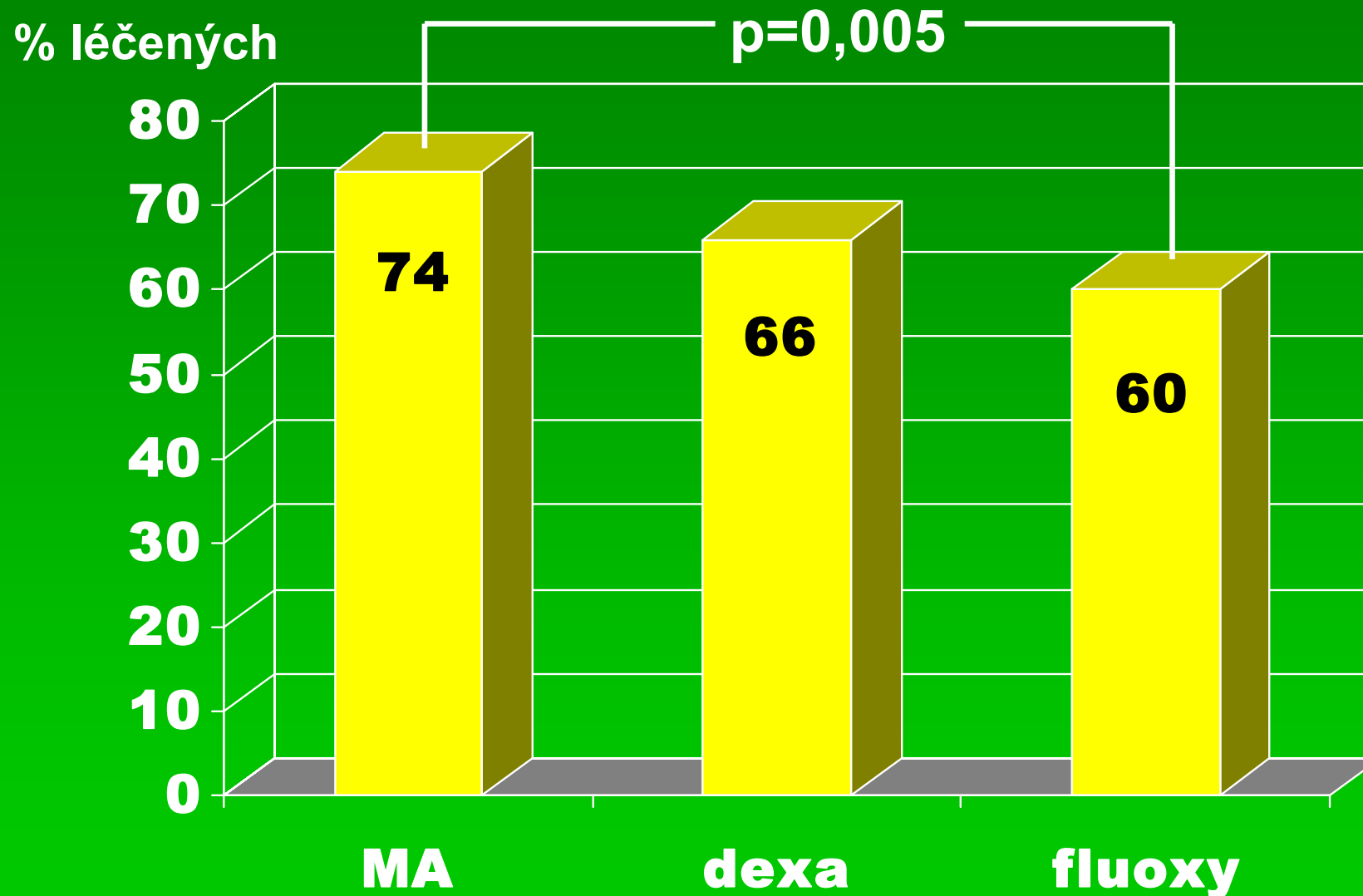
64 dnů

57 dnů

54 dnů

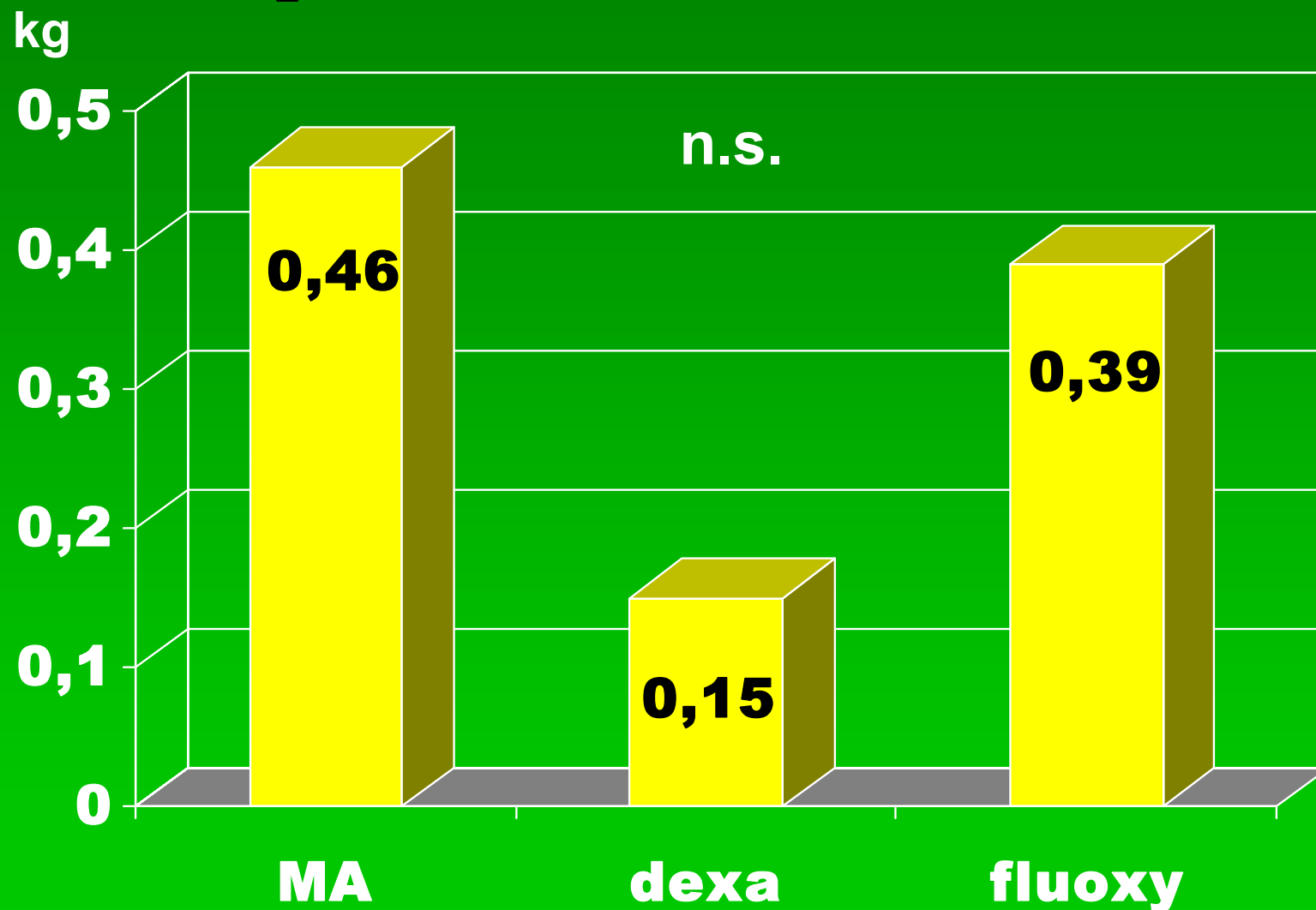
L.Loprinzi et al., J Clin Oncol 1999, 17:3299-3306.

Zlepšení apetitu po 4 týdnech léčby



L.Loprinzi et al., J Clin Oncol 1999, 17:3299-3306.

Medián maximálního vzestupu tělesné hmotnosti



L.Loprinzi et al., J Clin Oncol 1999, 17:3299-3306.

Nežádoucí účinky

% léčených

	MA	dexa	fluoxy
Myopatie	6	18	6
Cushing	1	6	0
Infekce	11	16	8
Trombemb	5	1	2
Insomnie	0	4	1

L.Loprinzi et al., J Clin Oncol 1999, 17:3299-3306.

Studie MA versus dronabinol

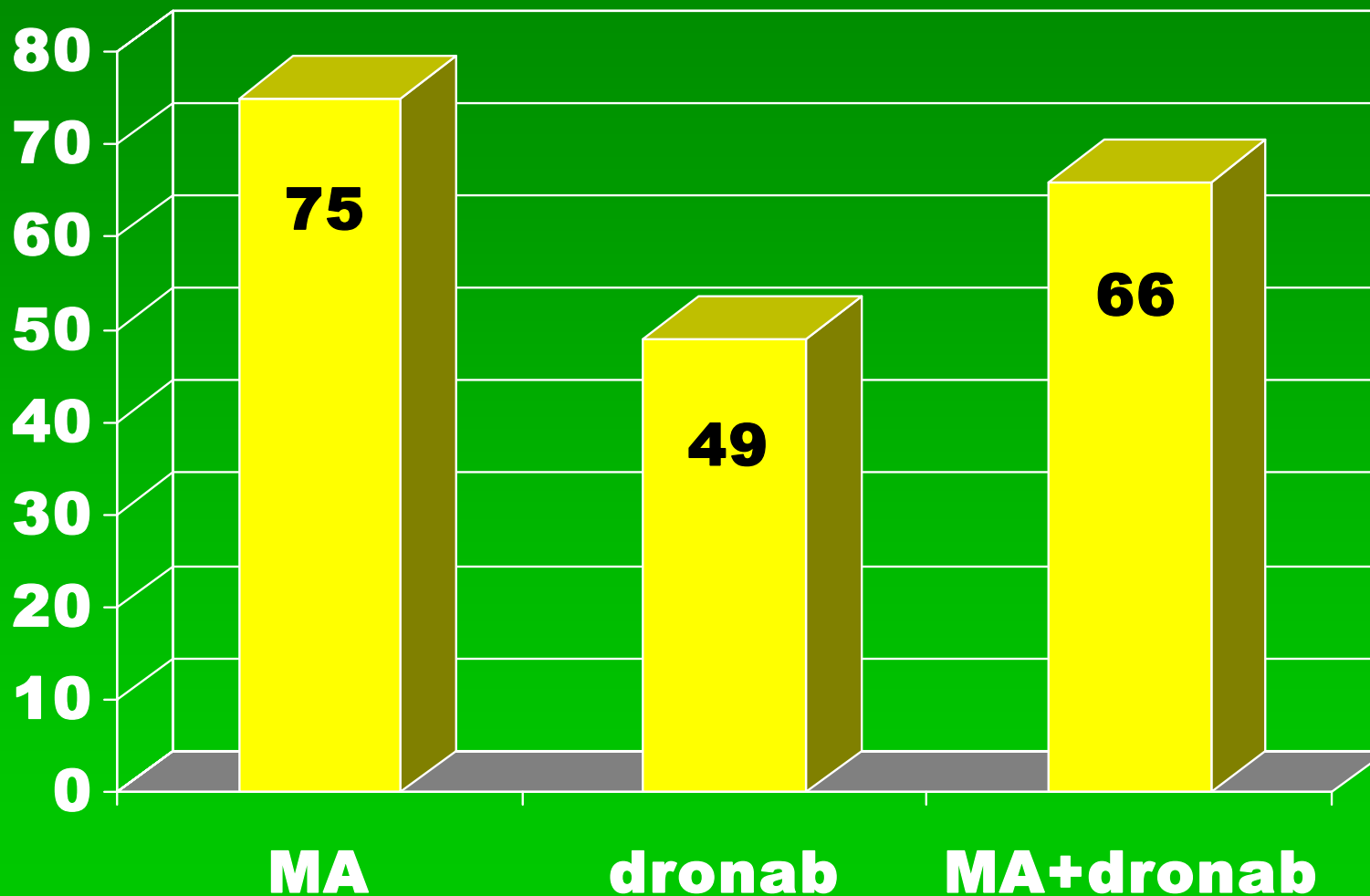
469 pac., prům.věk 66 r.,
nádory plic, GI a jiné, současná chemoterapie u 70%

megestrolacetát suspenze 800 mg + placebo tbl.	dronabinol 2x 2,5 mg + placebo susp.	megestrolacetát + dronabinol
159 pac.	152 pac.	158 pac.
Medián doby léčení :		
80 dnů	57 dnů	74 dnů
Medián celkového přežití :		
123 dnů	141 dnů	113 dnů
n.s., p 0,66		

A.Jatoi, L.Loprinzi et al., JCO 2002, 20:567-573.

Zlepšení apetitu ve studii

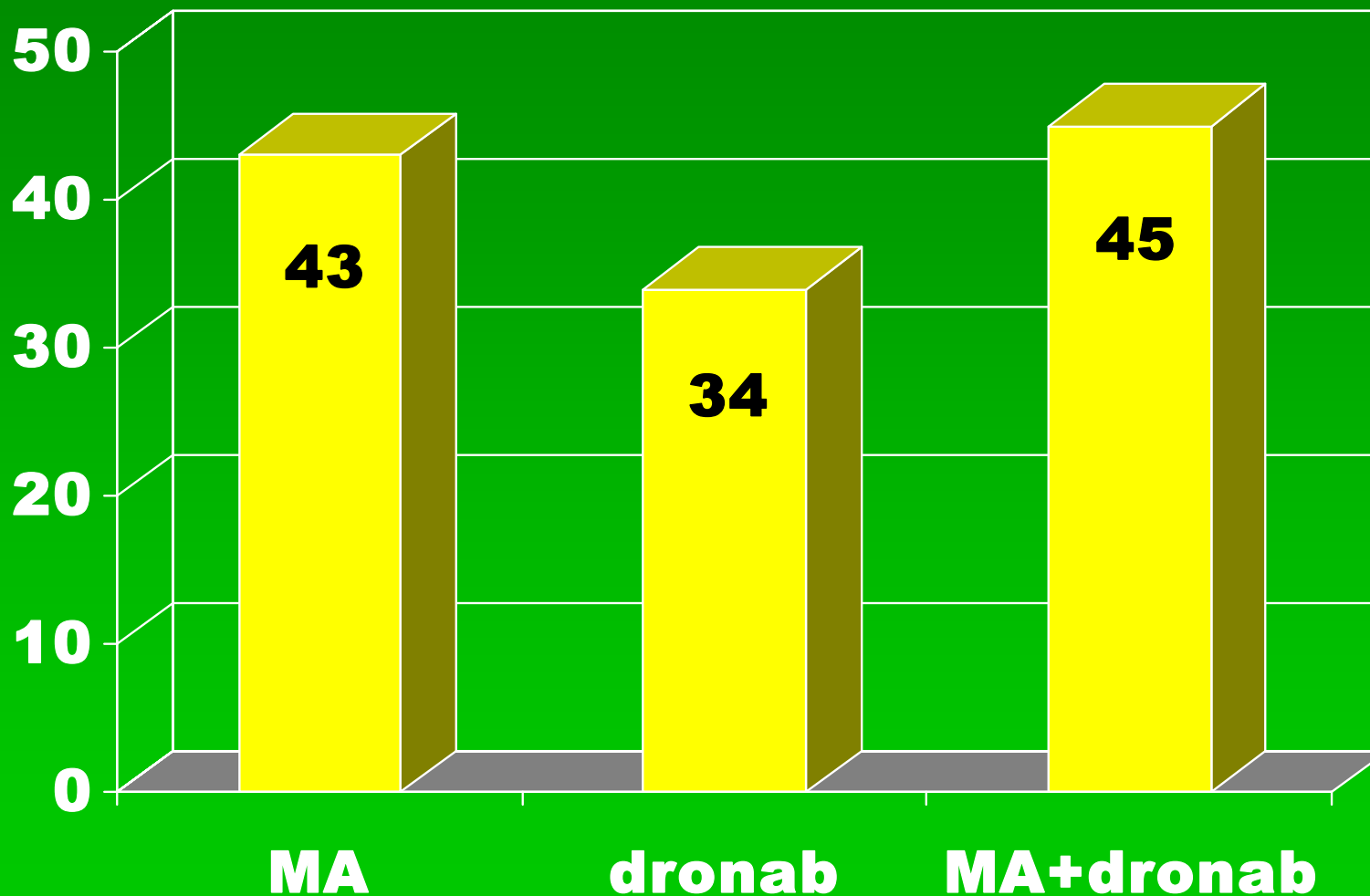
% léčených



A.Jatoi, L.Loprinzi et al., JCO 2002, 20:567-573.

Vzestup hmotnosti

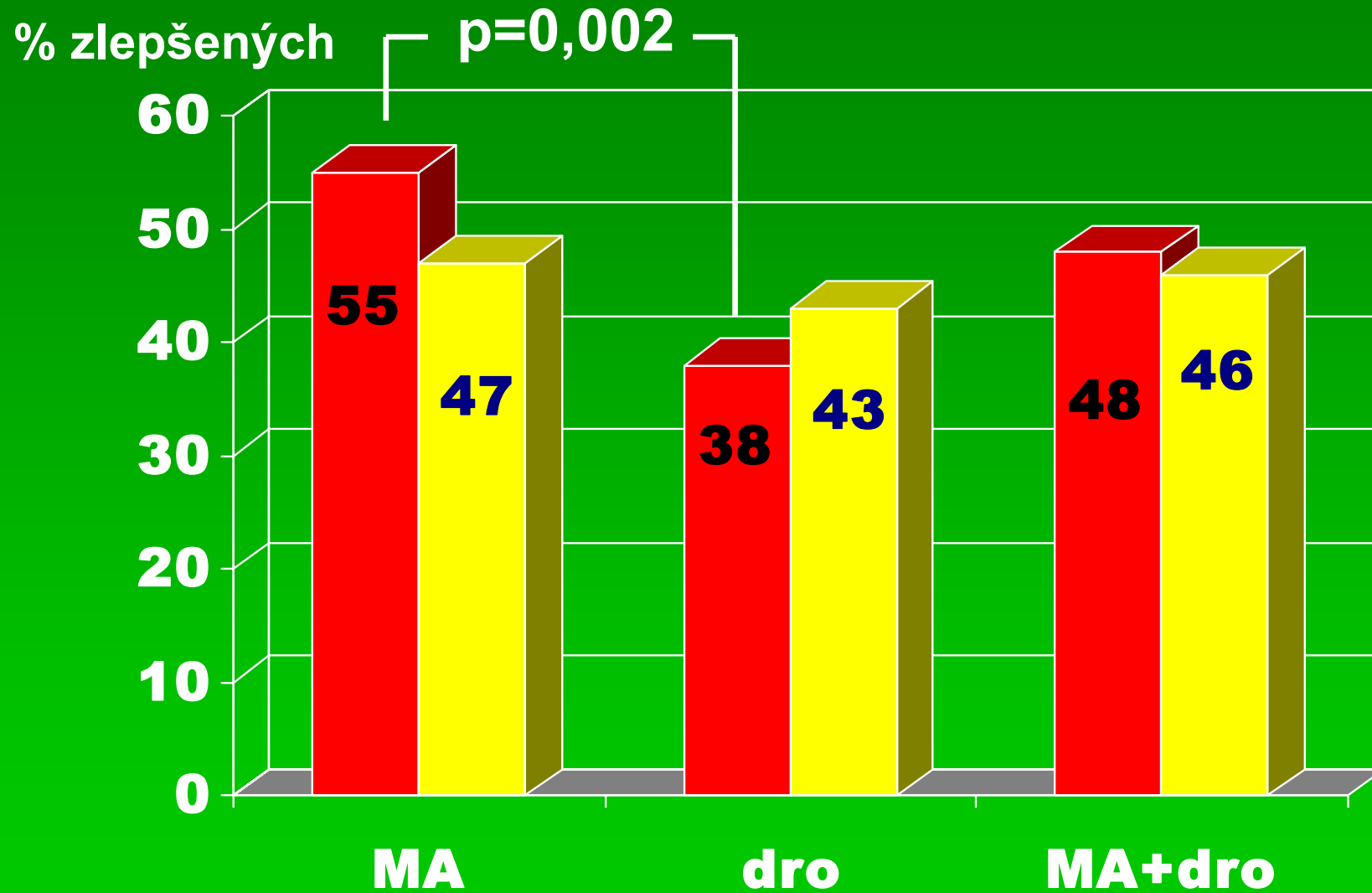
% léčených



A.Jatoi, L.Loprinzi et al., JCO 2002, 20:567-573.

Kvalita života

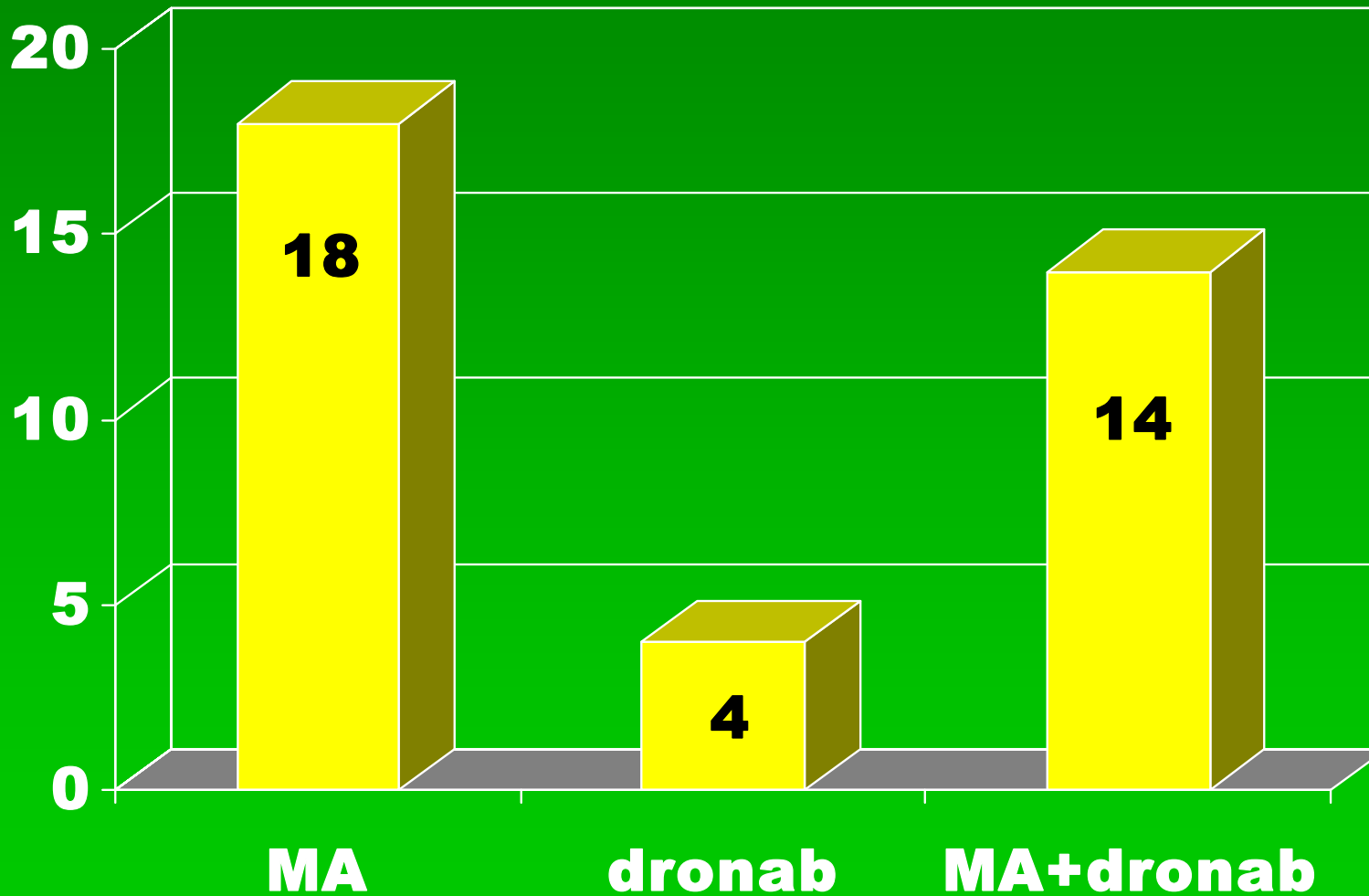
podle dvou testů, FAACT-AN a Uniscale



A.Jatoi, L.Loprinzi et al., JCO 2002, 20:567-573.

Porucha potence u mužů

% léčených



A.Jatoi, L.Loprinzi et al., JCO 2002, 20:567-573.

Kanabinoidy u nád. kachexie

- **multicentrická klinická studie III.fáze**
 - Švýcarsko, Německo
- **243 pacientů s inkurabilním nádorovým o.**
 - nevysvětlené zhubnutí o $> 5\%$
 - PS < 3
 - nezměněná protinádorová léčba posl.měsíc
 - nezměněná podpůrná léčba posl.týden
- **randomizace do 3 větví**

Kanabinoidy u nád. kachexie

243 pac., věk 61 r., ztráta hmotnosti 12%

dronabinol, THC
tetra-hydro-cannabinol
2x 2,5 mg p.o.

Cannabis sativa
odp. 2x 2,5 mg THC
+ 1 mg cannabidiol

placebo

6 týdnů léčby dokončilo

65 pac.

66 pac.

33 pac.

Kanabinoidy u nád. kachexie

243 pac., věk 61 r., ztráta hmotnosti 12%

dronabinol, THC
tetra-hydro-cannabinol
2x 2,5 mg p.o.

Cannabis sativa
odp. 2x 2,5 mg THC
+ 1 mg cannabidiol

placebo

6 týdnů léčby dokončilo

65 pac.

66 pac.

33 pac.

Změna apetitu ve škále VAS 0-100

+ 0,6 mm

+ 5,4 mm

+ 5,8 mm

n.s.

F.Strasser et al, J Clin Oncol 2006, 24:3394-3400

Kanabinoidy u nád. kachexie

243 pac., věk 61 r., ztráta hmotnosti 12%

dronabinol, THC
tetra-hydro-cannabinol
2x 2,5 mg p.o.

Cannabis sativa
odp. 2x 2,5 mg THC
+ 1 mg cannabidiol

placebo

6 týdnů léčby dokončilo

65 pac.

66 pac.

33 pac.

Procento nemocných se zlepšením apetitu

60 %

75 %

72 %

n.s.

F.Strasser et al, J Clin Oncol 2006, 24:3394-3400

Kanabinoidy u nád. kachexie

243 pac., věk 61 r., ztráta hmotnosti 12%

dronabinol, THC
tetra-hydro-cannabinol
2x 2,5 mg p.o.

Cannabis sativa
odp. 2x 2,5 mg THC
+ 1 mg cannabidiol

placebo

6 týdnů léčby dokončilo

65 pac.

66 pac.

33 pac.

**Změna celkové kvality života, QLQ-C30
VAS 0-100 mm**

+ 5,1mm

+ 1,1mm

+ 3,0 mm

n.s.

Výsledky studie s kanabinoidy

- studie neprokázala žádné signifikantní rozdíly v hlavních ani vedlejších ukazatelích výsledku léčby
- perorální léčba kanabinoidy byla dobře tolerována
- nebyl shledán žádný rozdíl v toxicitě proti placebu, a to ani v psychotropních nežádoucích účincích

Studie EPA versus MA u nádorové kachexie

421 pac., prům.věk 66 r., chemoterapie u 70%

**EPA supplement
2 balení/den
+ placebo susp.**

141pac.

**MA suspenze
600 mg/den
+ izokal.suppl.**

140 pac.

**EPA supplement
+
MA suspenze**

140 pac.

Primární cíl: vzestup hmotnosti > 10%

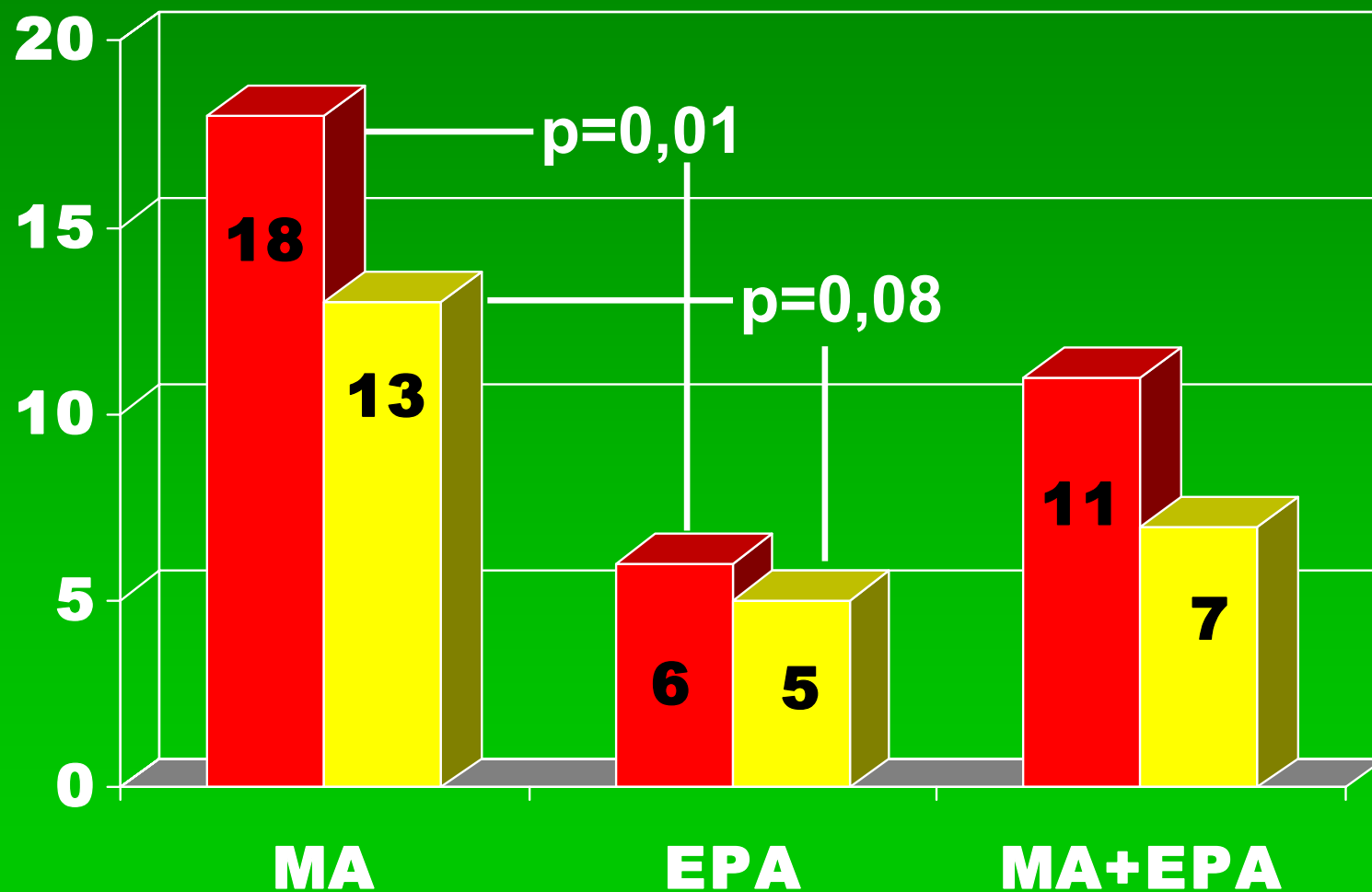
**Sekundární cíle: apetit, kvalita života,
celkové přežívání**

A.Jatoi et al., J Clin Oncol 2004, 22:2469-2476

Zvýšení těl. hmotnosti >10%

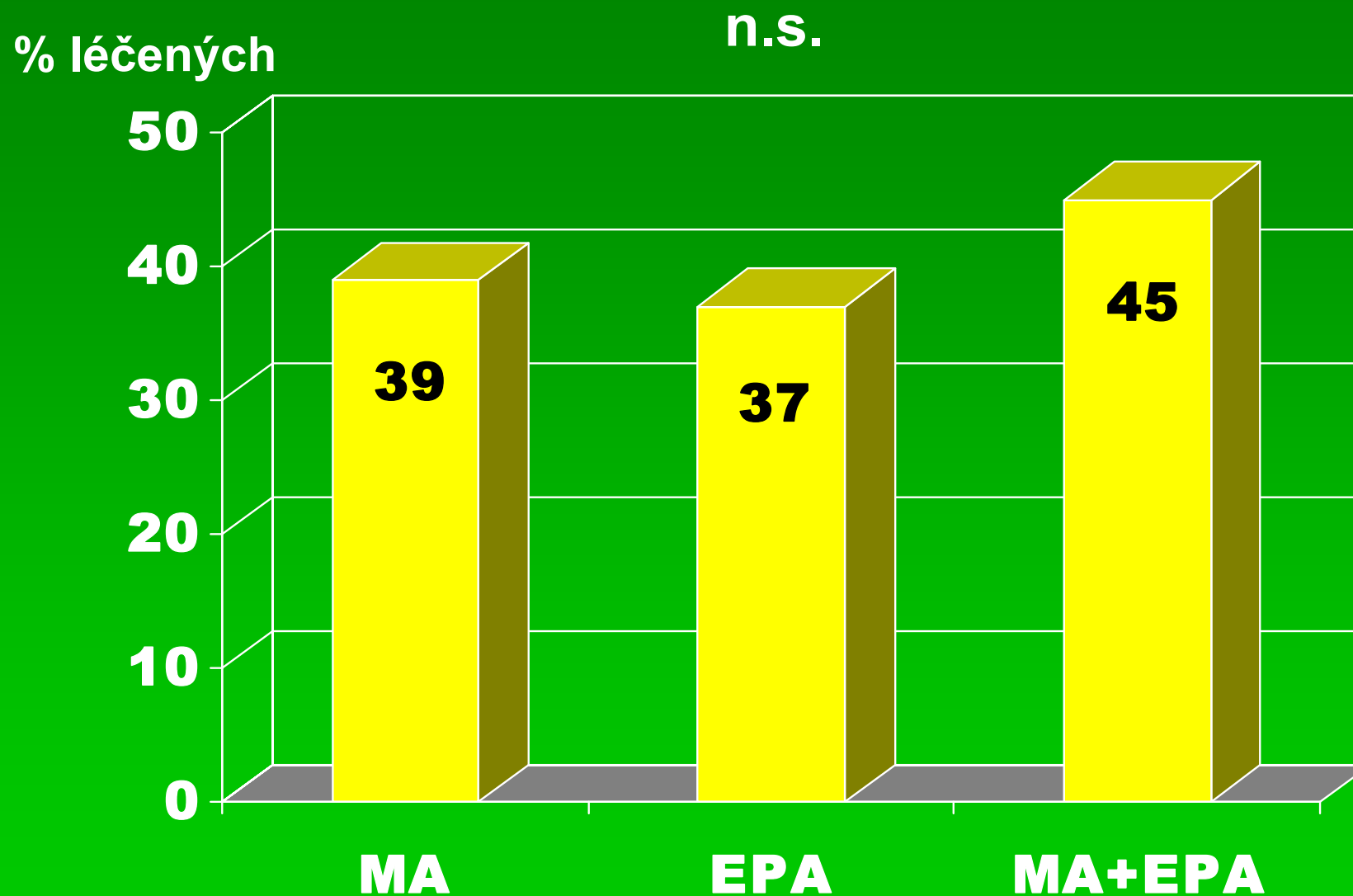
podle lékaře a podle pacienta

% léčených



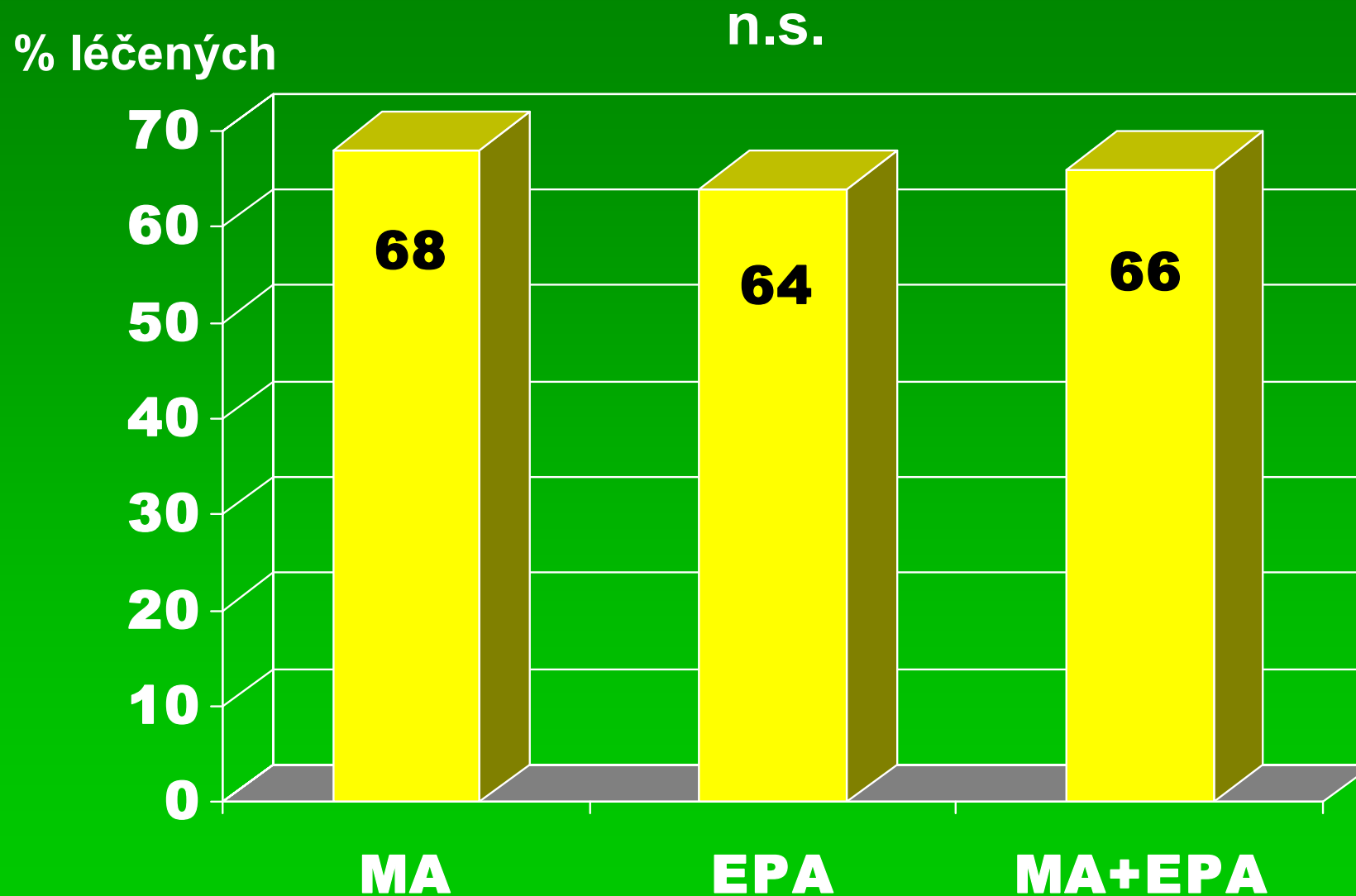
A.Jatoi et al., J Clin Oncol 2004, 22:2469-2476.

Jakékoliv zvýšení hmotnosti



A.Jatoi et al., J Clin Oncol 2004, 22:2469-2476.

Zlepšení apetitu



A.Jatoi et al., J Clin Oncol 2004, 22:2469-2476.

Studie

EPA diester versus placebo

518 pac., prům.věk 67 r., již bez protinádorové léčby
prům. ztráta hmotnosti 18 %

EPA 2 g/den

EPA 4g/den

placebo

175 pac.

172 pac.

171 pac.

Hodnoceno po 8 týdnech léčby

94 pac.

92 pac.

84 pac.

Medián celkového přežívání

155 dnů

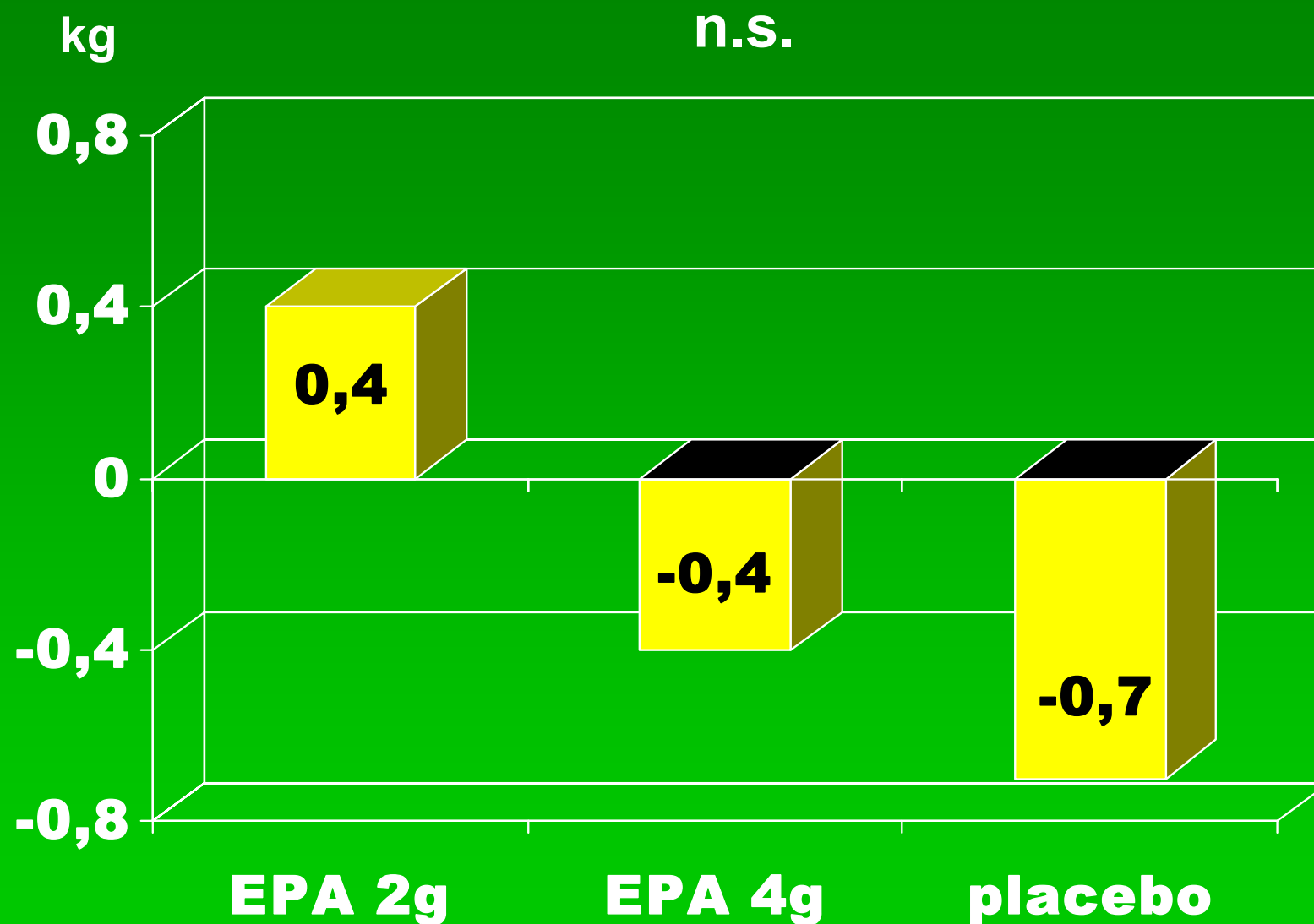
142 dnů

140 dnů

n.s.

KCH Fearon et al., J Clin Oncol 2006, 24:3401-7

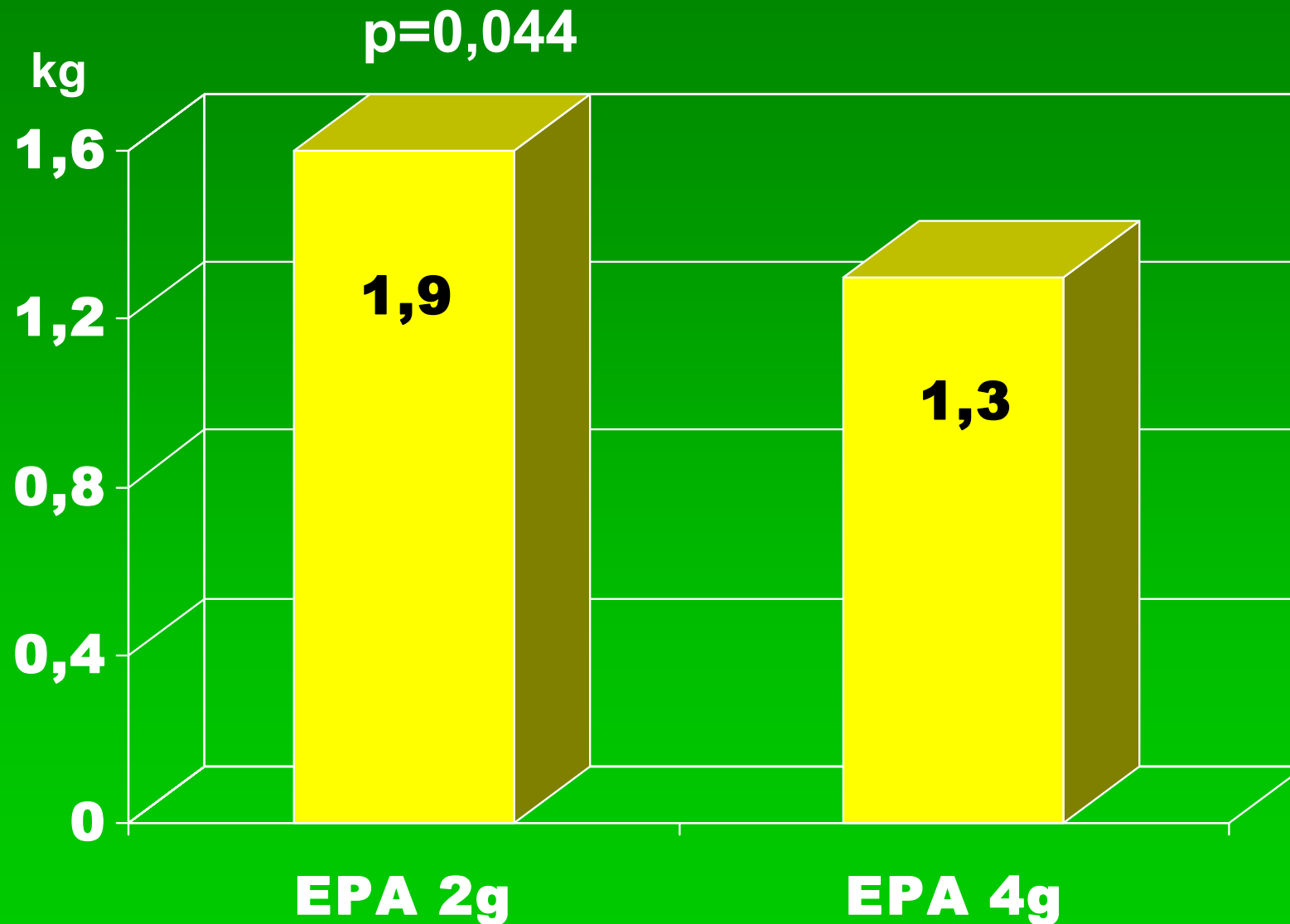
Změna hmotnosti za 8 týdnů



KCH Fearon et al., J Clin Oncol 2006, 24:3401-7

Změna hmotnosti za 8 týdnů

v podskupině nádorů GIT, proti placebu



KCH Fearon et al., J Clin Oncol 2006, 24:3401-7

Závěr 1

- **Nádorová kachexie je významným problémem onkologických nemocných, ale současné možnosti její léčby jsou stále velmi omezené**
- **Samotný nutriční přístup nedostačuje k léčbě ve většině případů**
- **Farmakologická léčba se dnes opírá o prokázaný orexigenní efekt hormonální léčby gestageny nebo kortikosteroidy**

Závěr 2

- **Gestageny způsobují**
 - přetrvávající zvýšení apetitu u většiny nem.
 - nárůst tělesné hmotnosti u významné části
 - nárůst tělesného tuku
 - nezlepšují však celkovou kvalitu života ani přežívání
 - efekt je potvrzen velkými klinickými studiemi
- **Řada dalších zkoušených léků zatím nemá prokázaný efekt nebo jsou neúčinné**

Závěr 3

- Do budoucna přichází do úvahy více specifická léčba podle vymezených typů nádorové anorexie a kachexie
- Je třeba zkoušet kombinovanou léčbu s využitím farmakologického + nutričního přístupu.

Děkuji Vám za pozornost