

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ NEUROTOXICITY CHEMOTERAPIE GABAPENTINEM

POSSIBILITIES OF TREATMENT OF NEUROTOXICITY INDUCED BY CYTOTOXIC THERAPY WITH GABAPENTIN

BRYCHTA M.¹, DVOŘÁK J.², NEUMANOVÁ R.³

¹ RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA 3.LF UK A FNKV PRAHA,

² KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

³ ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN BRNO PRM,

Souhrn

Neurotoxická cytostatická chemoterapie může negativně ovlivnit průběh léčby a snížit její celkovou efektivitu. Možnosti ovlivnění neurotoxicity jsou minimální. Ve svém klinickém sledování popisují autoři výsledky ovlivnění neurotoxických projevů preparátem gabapentin (Neurontin®). Gabapentin významně snížil intenzitu a frekvenci neurotoxických projevů chemoterapie. Léčba byla dobře tolerována s minimem nežádoucích vedlejších účinků a vedla ke zlepšení kvality života nemocných. Tuto léčbu lze doporučit jako možnost snížení nežádoucích neurotoxických projevů chemoterapie.

Klíčová slova: bolest, neurotoxická, chemoterapie, gabapentin, kvalita života

Summary

Neurotoxicity induced by cytotoxic therapy can negatively influence the course of treatment and reduce the treatment efficacy. Possibilities to influence such neurotoxicity are limited. In this clinical observation the authors describe the results of treatment of neurotoxicity induced by cytotoxic therapy with gabapentin (Neurontin®). Gabapentin reduced intensity and frequency of neurotoxicity induced by cytotoxic therapy. The treatment was well tolerated with minimum adverse effects and contributed to better quality of life of the patients. This treatment can be recommended as a possibility in reduction of neurotoxicity induced by cytotoxic therapy.

Key words: pain, neurotoxicity, chemotherapy, gabapentin, quality of life

Úvod

Bolest je častým doprovodným projevem zhoubných nádorových onemocnění. Přes výrazné pokroky paliativní medicíny - včetně léčby bolesti - je bolest stále velice obávaným symptomem, který je s existencí onkologického onemocnění spojován.

Jedním z typů bolestí, dle patofyziologického členění, je i neuropatická bolest. Podobně jako ostatní typy bolestí i tato se vyskytuje většinou v důsledku projevů vlastního nádorového onemocnění. Nutno ale přiznat, že až v 25 procentech případů se bolest u nádorových onemocnění vyskytuje pod vlivem diagnostických a zejména terapeutických postupů. Jedním z klasických příkladů je neuropatická bolest v důsledku aplikované cytostatické chemoterapie [1-3].

Neuropatická bolest vzniká při poškození periferních či centrálních částí nervového systému.

Projevu se klidovými, palčivými, pálivými, bodavými, vystřelujícími nebo trvalými bolestmi. Někdy se jedná o nesnesitelné brnění, mravenčení až kroutivé křeče. Jindy má formu krutých šlehavých bolestí. Méně často se jedná o bolest tupou. Tyto potíže velmi často negativně narušují jakékoli fyzické či psychické aktivity pacienta a kromě toho

ruší i spánek. Výsledkem jsou utrápení, unavení a depresivní pacienti, kteří přestávají spolupracovat a někdy i odmítají další terapii.

Řada cytostatik vyvolává různě intenzivní neuropatické projevy. Jedná se zejména o léky ze skupiny platinových derivátů (cis platina a oxaliplatin) [4,5] a ze skupiny taxanů (docetaxel a zejména paklitaxel) [6]. Tyto potíže mohou být v některých případech tak intenzivní, že mohou vést ke snížení dávek chemoterapie, k jejímu odložení, předčasnému ukončení nebo záměně za jiný, většinou méně efektivní režim. V každém případě vedou tyto nežádoucí projevy léčby ke zhoršení komfortu pacientů a snížení kvality jejich života.

Protože tato cytostatika již dávno nepatří jenom do linií paliativní chemoterapie a stále častěji se objevují v kombinacích adjuvantní - tedy potenciálně kurativní chemoterapie, hraje v takovýchto případech dávková intenzita, dodržení intervalů podání a bezpečnost léčby zásadní roli.

Pomineme-li redukcí dávky a frekvence podávání léčby a velmi nejistou efektivitu podávání vitamínů skupiny B, nemá onkolog k ovlivnění těchto projevů žádné účinné prostředky.

Jednou z možností, jak redukovat intenzitu neuropatické bolesti vzniklé po chemoterapii, je nasazení gabapentinu. [7,8]. Cílem klinického sledování bylo posouzení a zhodnocení této možnosti.

Materiál a metoda

Cílem klinického sledování bylo vyhodnocení efektivity gabapentinu a jeho vliv na nežádoucí neurotoxické projevy cytostatické chemoterapie.

Do klinického vyhodnocení efektivity gabapentinu na ovlivnění nežádoucích neurotoxických projevů cytostatické chemoterapie byli zařazeni pacienti z Radioterapeutické a onkologické kliniky FNKV Praha, Kliniky onkologie a radioterapie FN Hradec Králové a Oddělení radiační onkologie, FN Brno- Obilní trh. Jednalo se o pacienty, kteří byli léčeni chemoterapií a kteří v důsledku provedené, nebo prováděné cytostatické léčby měli, v době zařazení do klinického sledování, vyznačené neurotoxické projevy.

Věkové rozložení pacientů v souboru ukazuje tabulka číslo 1. Dle charakteristiky bolesti převažovala bolest vystřelující, šlehavá (68%), méně často se jednalo o bolest tupou, svíravou (20%), ve 12% nebyla charakteristika bolesti specifikována. V hodnoceném souboru padesáti pacientů převažoval karcinom prsu (68%) a karcinomy kolorekta (26%). U 62% pacientů byly léčeny neurotoxické projevy při současně probíhající chemoterapii, u 38% pacientů bylo snahou zmírnit nežádoucí neurologické projevy po skončené cytostatické léčbě.

Chemoterapie byla podávána v adjuvanci u 38% pacientů, s paliativním záměrem - u pacientů s lokální recidivou či disseminací - ji absolvovalo 58% pacientů.

Tabulka č. 1.: věk pacientů ve sledovaném souboru

Věk pacientů	Procentuální zastoupení
31-40	8
41-50	16
51-60	44
61-70	18
71-80	10
neuvedeno	4

Pacienti byli léčeni gabapentinem (NeurontinR) v základní dávce 900 mg denně ve třech denních dávkách. První týden léčby byla dávka postupně zvyšována. Algoritmus zvyšování dávky byl: 300mg první tři dny, 600mg další tři dny a poté plná dávka 900mg. Při menší efektivitě bylo možno denní dávku zvýšit. Dávkování gabapentinu v celém souboru ukazuje obrázek číslo 5. Celková plánovaná doba léčebného sledování byla tři měsíce. Po uplynutí této doby pokračovala léčba gabapentinem dle klinického průběhu nemoci, obtíží pacienta, zhodnocení efektu terapie neurologem a ošetřujícím onkologem a též v závislosti na přání pacienta. Nejvyšší denní dávka ve sledovaném souboru pacientů byla 1.500 mg gabapentinu. Při neefektivitě léčby nebo při výskytu nežádoucích vedlejších účinků byla léčba ukončena.

Hodnocení efektivity léčby bylo prováděno dle kritérií neurotoxicity WHO ošetřujícím lékařem (klinické a neurologické vyšetření při zahájení léčby gabapentinem po jednom a po třech měsících léčby) a pacientem (formou dotazníku pro pacienty, ve kterém zodpovídali pacienti sedm stejných otázek vždy v době zahájení léčby, po 1. a 2. týdnů léčby a po 1. a 3. měsíci od zahájení léčby gabapentinem). Hodnocení kritérií neurotoxicity WHO a detailní pohled na protokol pro lékaře ukazuje tabulka číslo 2, část dotazníku pro pacienty (v době zahájení terapie) ukazuje tabulka číslo 3.

Statistické zpracování výsledků provedl Ad- hoc divize Cege-dim

Tabulka č. 2.: dotazník - část pro lékaře

GABAPENTIN – KLINICKÉ SLEDOVÁNÍ
(část pro lékaře)

Jméno lékaře : Pracoviště :

Iniciály pacienta : Datum narození : Identifikace pacienta (dle pracoviště):.....

Diagnóza: Histologie : Stádium onemocnění :

Předchozí onkologická léčba : operace ☐ radioterapie ☐ chemoterapie ☐ jiná ☐

Současný stav onemocnění : bez známek aktivity onemocnění ☐
lokální recidiva ☐ diseminace ☐ skelet ☐ plíce ☐ játra ☐ CNS ☐ ostatní ☐

Současná léčba : žádná ☐ chemoterapie ☐ radioterapie ☐ hormonoterapie ☐
farmakoterapie bolesti ☐ adjuvantia ☐ neopioidy ☐ slabé opioidy ☐ silné opioidy ☐

Aktuální farmakoterapie
bolesti

LÉK	Dávka při zahájení terapie GBP	Dávka po 1 měsíci terapie GBP	Dávka po 3 měsících terapie GBP

Hodnocení kritérií toxicity onkologické léčby dle WHO

Zahájení
terapie GBP

po 1 měsíci
terapie

po 3 měsících
terapie

Periferní nervový systém

Stupeň 0: normální ☐ ☐ ☐

Stupeň 1: parestzie a/nebo snížené šlachové reflexy ☐ ☐ ☐

Stupeň 2: těžké parestzie a/nebo mírná slabost ☐ ☐ ☐

Stupeň 3: nesnesitelné parestzie a/nebo výrazná slabost ☐ ☐ ☐

Stupeň 4: paralýza ☐ ☐ ☐

Hodnocení INTENZITY neuropatických symptomů

Vizuální Analogová Škála – ráno, poledne, večer

Hodnocení FREKVENCE neuropatických symptomů

0 – téměř nikdy, 1-občas (hlavně v noci), 2- občas (hlavně ve dne), 3-často (ve dne i v noci), 4 – trvale

Tabulka č. 3.: dotazník - část pro pacienty (v době zahájení léčby gabapentinem, otázky v dalších časových intervalech byly identické, strana 2=doplňková otázka v průběhu sledovaného období léčby gabapentinem týden 1 a 2, měsíce 1 a 3)

Možnosti ovlivnění neurotoxicity chemoterapie gabapentinem

Tabulka č.3

GABAPENTIN – KLINICKÉ SLEDOVÁNÍ
(část pro pacienty)

Iniciály pacienta : Identifikace pacienta(dle pracoviště) :

Hodnocení při zahájení léčby gabapentinem :

1. vyberte na stupnici hodnotu nejlépe odpovídající intenzitě bolesti a označte ji svíslou čarou.
(1- žádná bolest – 10 nesnesitelná bolest). Hodnote prosím ráno, v poledne a večer

ráno

poledne

večer

0

10

2. Jak často máte bolesti ? (vyznačte vybranou možnost)
Téměř nikdy☐ občas-hlavně v noci☐ občas-hlavně ve dne☐ často-ve dne i v noci☐ trvale☐

3. Jaký charakter má Vaše bolest ? (vyznačte vybranou možnost)
tupá,svíravá ☐ vystřelující,šlehavá ☐

4. Jak silně vnímáte brnění nebo mravenčení ? (vyberte na stupnici hodnotu nejlépe odpovídající intenzitě
brnění či mravenčení a označte ji svíslou čarou. 1- Žádné brnění, mravenčení – 10 nesnesitelné brnění,
mravenčení)

0

10

5. Jak je citlivá Vaše pokožka na chlad ? (vyberte na stupnici hodnotu nejlépe odpovídající intenzitě
nepříjemného vnímání chladu a označte ji svíslou čarou. 1- Žádné vnímání chladu – 10 nesnesitelné
vnímání chladu)

0

10

6. Jak často Vás bolest budí ze spánku ? (vyberte na stupnici hodnotu nejlépe odpovídající intenzitě
vedoucí k probuzení a označte ji svíslou čarou. 1 - téměř nikdy – 10 nesnesitelné často)

0

10

7. Jak ovlivnila bolest kvalitu Vašeho života ? (vyberte na stupnici hodnotu nejlépe odpovídající míře
ovlivnění kvality Vašeho života a označte ji svíslou čarou. 1 - téměř neovlivnila – 10 nesnesitelné
ovlivnila)

0

10

Nežádoucí účinky v průběhu terapie:

Uveďte prosím, případné nežádoucí účinky, které se objevily v průběhu terapie Neurontinem

.....

Hodnocení léčby pacientem

	Výrazně zlepšen	Částečně zlepšen	Nezlepšen	Zhoršen
Po 1 týdnu				
Po 2 týdnech				
Po 4 týdnech				
Po 3 měsících				

Léčba GABAPENTINEM

Datum zahájení:

Denní dávka (mg/den)	Po 1 týdnu terapie	
	Po 2 týdnech terapie	
	Po 4 týdnech terapie	
	Po 3 měsících terapie	
	Po 6 měsících terapie	

**BOLEST – intenzita (VAS) frekvence
BRNĚNÍ, MRAVENČENÍ**

Bolest, brnění, mravenčení	Intenzita R	P	V	Frekvence
Po 1 týdnu				
Po 2 týdnech				
Po 4 týdnech				
Po 3 měsících				
Po 6 měsících				

Nežádoucí účinky v průběhu léčby

	Typ nežádoucího účinku	Důvod k přerušení terapie GBP
Po 1 týdnu		Ano Ne
Po 2 týdnech		Ano Ne
Po 4 týdnech		Ano Ne
Po 3 měsících		Ano Ne
Po 6 měsících		Ano Ne

Hodnocení léčby pacientem

	Výrazně zlepšen	Částečně zlepšen	Nezlepšen	Zhoršen
Po 1 týdnu				
Po 2 týdnech				
Po 4 týdnech				
Po 3 měsících				
Po 6 měsících				

Vztah pacienta k léčbě gabapentinem na konci sledování:

Chce pokračovat v léčbě: Neví Nemůže pokračovat v léčbě

Léčba přerušena v průběhu sledování v týdnů

Důvod přerušení léčby:

Datum ukončení protokolu: **Jméno a podpis lékaře:**

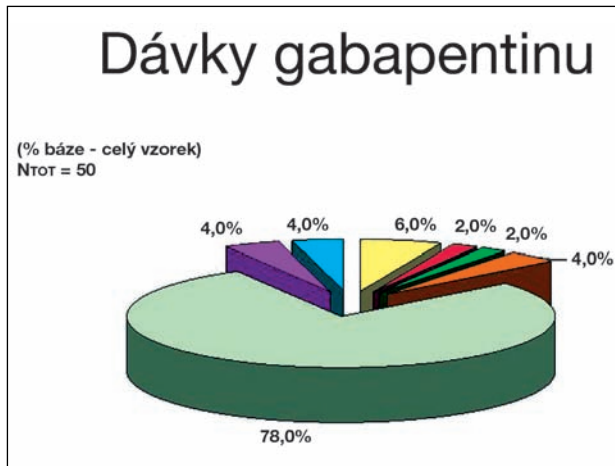
Tabulka č. 2
Bayerlein, Dvořák, Neumannová
Možnosti ovlivnění neurotoxicity chemoterapie gabapentinem

Výsledky

Léčba gabapentinem prokázala dobrou efektivitu při přijatelné toleranci léčby.

Terapie byla předčasně ukončena u 24 % pacientů. V několika případech byla léčba přerušena z více příčin.

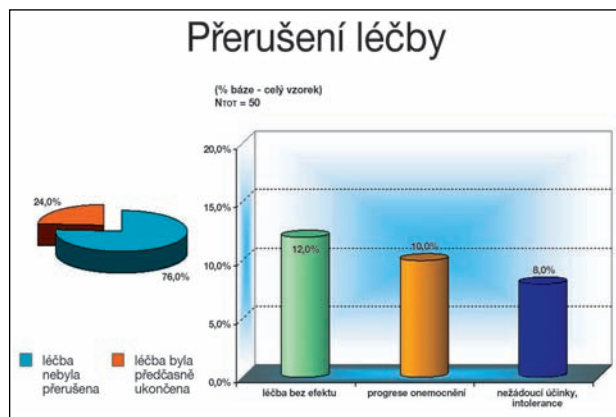
Obr. č. 1.: dávkování gabapentinu v souboru



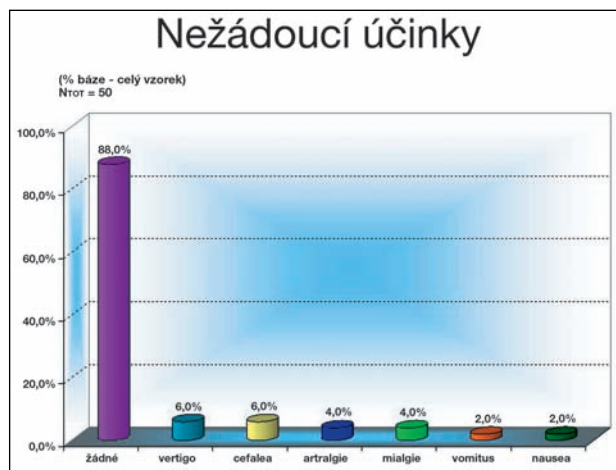
Z celkového počtu padesáti pacientů byla léčba ve 12% případech ukončena předčasně z důvodu progresu onemocnění, zhoršení celkového stavu pacienta, případně exitus. Pouze u 8% (4 pacienti) byla léčba ukončena pro intoleranci a u 10% (5 pacientů) pro malou efektivitu terapie. Přerušování léčby a důvody k tomuto přerušování ukazuje obrázek číslo 2.

Nežádoucí účinky byly zaznamenány u celkem 12% pacientů, převažovalo vertigo u 6% a cefalea u 6%, dále nauzea ve 2% a zvracení ve 2%. Výskyt myalgie ve 4% a artralgie ve 4% případů spíše souvisel s probíhající chemoterapií - tyto potíže navíc nejsou známými vedlejšími účinky gabapentinu. V několika případech se u jednoho pacienta vyskytlo několik nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků ukazuje obrázek číslo 3.

Obr. č. 2.: přerušování léčby gabapentinem a důvody přerušování

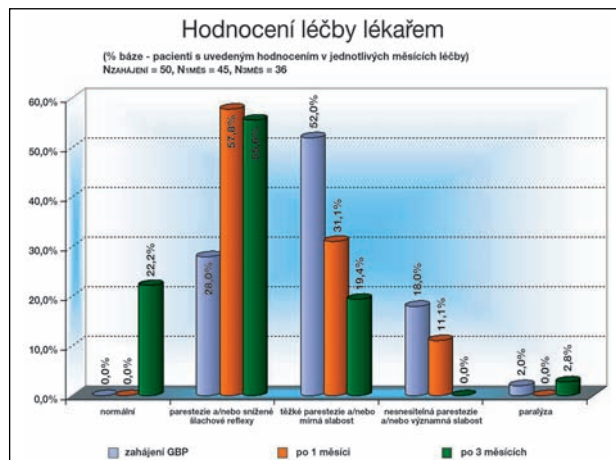


Obr. č. 3.: výskyt nežádoucích účinků



Hodnocením kritérií neurotoxicity dle WHO došlo k posunu neurotoxických projevů od nálezu vyššího stupně postižení k nižším stupňům. Tento posun zprava doleva - se zvyšující se četností nižších stupňů toxicity dle WHO - ukazuje obrázek číslo 4.

Obr. č. 4.: hodnocení periferního nervového systému - hodnocení lékařem



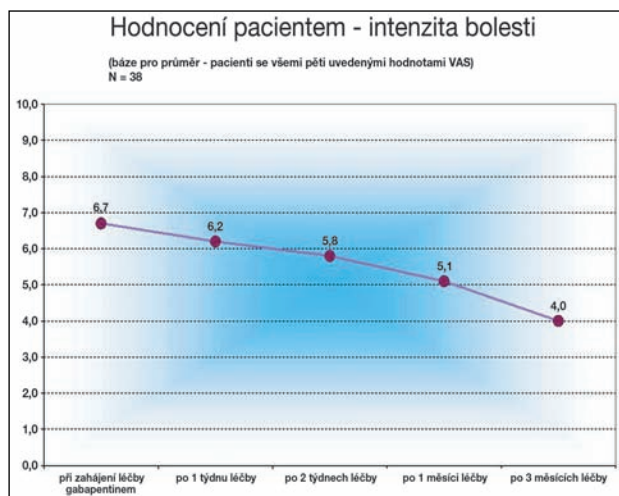
Při hodnocení intenzity bolesti (VAS - vizuální analogová škála dle dotazníku pacienta) došlo po třech měsících k poklesu VAS z 6,7 na 4,0 (obrázek číslo 5).

Při hodnocení intenzity parestezií (VAS - vizuální analogová škála dle dotazníku pacienta) došlo po třech měsících k poklesu VAS ze 7,2 na 4,1 (obrázek číslo 6).

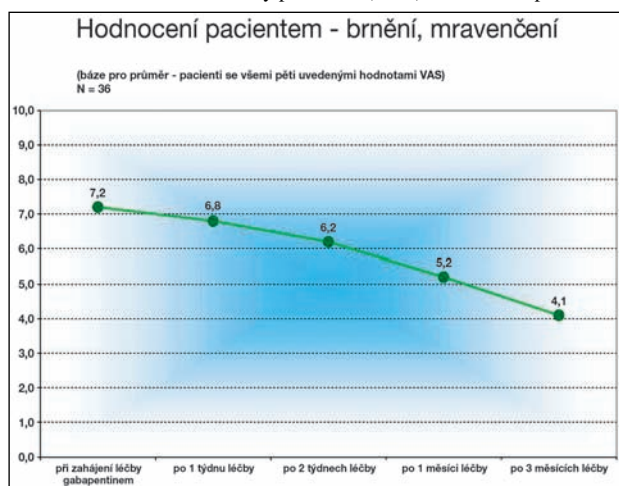
Při hodnocení citlivosti pokožky na chlad došlo po třech měsících k poklesu VAS (VAS dle dotazníku) z 3,7 na 2,5 (obrázek číslo 7).

Při hodnocení narušení spánku došlo po třech měsících k poklesu VAS (VAS dle dotazníku) z 4,8 na 2,7 (obrázek číslo 8). Při hodnocení celkové kvality života došlo ke zlepšení hodnocení. Dle VAS dotazníku došlo po třech měsících k poklesu z 6,8 na 4,1 (obrázek číslo 9).

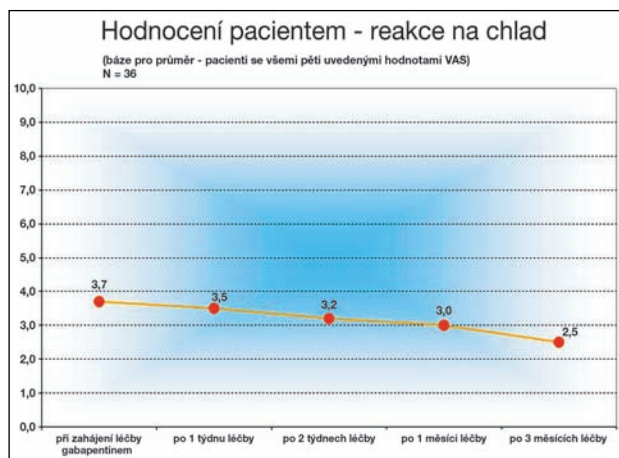
Obr. č. 5.: hodnocení intenzity bolesti (VAS) - hodnocení pacientem



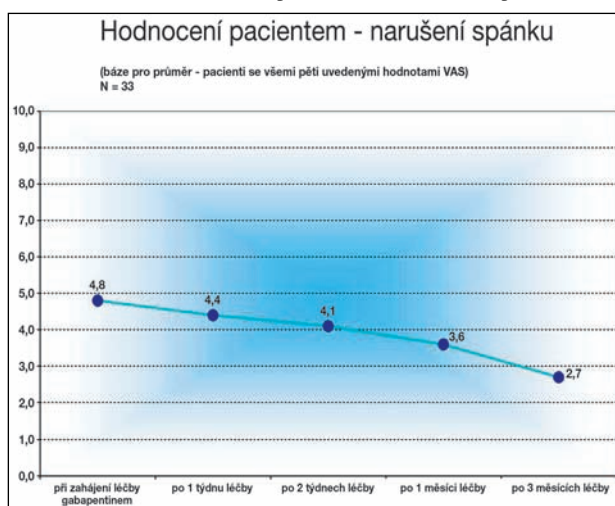
Obr. č. 6.: hodnocení intenzity parestezií (VAS) - hodnocení pacientem



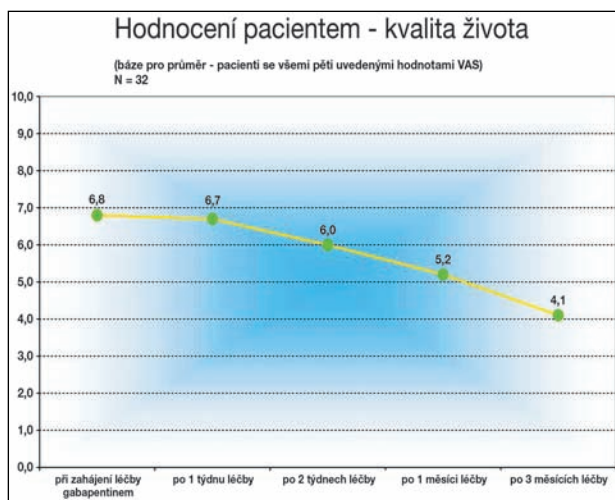
Obr. č. 7.: hodnocení intenzity vnímavosti na chlad (VAS) - hodnocení pacientem



Obr.č. 8.: hodnocení narušení spánku (VAS) - hodnocení pacientem



Obr. č. 9.: hodnocení celkové kvality života (VAS) - hodnocení pacientem



Diskuze a závěr

V každodenní běžné praxi se stále častěji setkáváme s užíváním cytostatik, která jsou schopna vést k projevům periferní neurotoxicity. Častou indikací jsou zejména karcinomy prsu, kolorektální karcinomy, ale též karcinomy ovaria, ORL oblastí, bronchogenní karcinomy aj.

Vzhledem k tomu, že se tato cytostatika stále častěji používají v léčbě časných stadií onkologických diagnóz, vzrůstá i význam dodržování dávkové density a časové intenzity chemoterapeutických režimů při současné snaze o bezpečnou aplikaci s minimalizací nežádoucích účinků.

Nehematologické neurotoxické vedlejší nežádoucí účinky chemoterapie mohou narušit dodržení celkového plánu chemoterapie. Gabapentin vede ve velkém procentu případů ke snížení těchto vedlejších nežádoucích projevů chemoterapie a tudíž zvyšuje pravděpodobnost provedení léčby dle plánu. Zmírnění neuropatické bolesti pak bezesporu velice výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů a usnadňuje průběh celé léčby. [9,10].

Léčba gabapentinem (NeurontinR) je bezpečná a efektivní léčba neurotoxických projevů cytostatické chemoterapie u onkologických malignit.

Literatura:

1. Klener P. Nežádoucí účinky chemoterapie. s.262-278. V: Klener P. Klinická onkologie, Praha, Galén 2002. 686 s.
2. Klener P., Penka M., Dufek V., Vyzula R., Elbl L., Skříčková J., Tesař V. Nežádoucí účinky chemoterapie. s.119- 147. V: Klener P., Vorlíček J., et al. Podpůrná léčba v onkologii. Galén 1998. 231 s.
3. Kadaňka Z. Nervové komplikace extracerebrálních a extramedulárních maligních nádorů. 277-296 s. V: Vorlíček J., Adam Z. a kol.Građa Publishing 1998. Paliativní medicína. 480 s.
4. Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. Ann Pharmacother. 2005; 39(1): 128-35.
5. Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. Clin Colorectal Cancer. 2005; 5 Suppl 1: S38- 46.
6. Nguyen VH., Lawrence HJ. Use of gabapentin in the prevention of taxane-induced arthralgias and myalgias. J Clin Oncol. 2004; 22(9):1767-9.
7. Bosnjak S., Jelic S., Susnjar S., Luki V. Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. J Chemother. 2002; 14(2): 214-9.
8. Chandler A., Williams JE. Gabapentin, an adjuvant treatment for neuropathic pain in a cancer hospital. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(2): 82-6.
9. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C. et al.: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol. 2004; 22(14): 2909-17.
10. Bennett MI. Gabapentin significantly improves analgesia in people receiving opioids for neuropathic cancer pain. Cancer Treat Rev. 2005; 31(1): 58-62.

Došlo: 7. 1. 2006
Přijato: 27. 3. 2006