

2022. | 12. évfolyam, Supplementum A

Onkológia & Hematológia

AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA

A daganatos betegek hányinger-, hányás-
és fájdalomcsillapítása

onkologia.olo.hu



A daganatos betegek hányinger-, hányás- és fájdalomcsillapítása

2 A dexametazon szerepe a szolid tumorok kezelésében

Furka Andrea dr.

5 A dexametazon szerepe a kemoterápia okozta hányinger és hányás kivédésében

Bíró Krisztina dr.

8 Az oxycodon szerepe a daganatos betegek fájdalomcsillapításában

Simkó Csaba dr.

12 Opioid indukálta mellékhatások. A gasztrointesztinális diszfunkció és kezelése

Almási Róbert Gyula dr.

Kiadja: a Rosegger Kft., a Promenade Kiadói Csoport tagja.

Lapigazgató: Veress Pálma

Cím: 1037 Budapest, Montevideo u. 7., **Postacím:** 1300 Budapest, Pf. 176

E-mail: recepicio@promenade.hu

Felelős kiadó: a Rosegger Kft. igazgatója

Key account manager: Kovács Gabriella, 06-30 489-6474,

kovacs.gabriella@promenade.hu

Tördelőszerkesztő: Kassai Zsolt, kassai.zsolt@promenade.hu

Nyomdaimunkák: Pharma Press Nyomdaipar Kft.

Felelős vezető: Fabók Dávid

Példányszám: 1300 db

A szerkesztő ség a hír de té sek tar tal má ért nem vál lal fe le lős sé get.

©2022 Rosegger Kft.

A közlemények eredeti megjelenési helye az Oncology folyóirat.

©2022 United Business Media Medica LLC.

A közlemények magyar kiadása az UBM Medica LLC kizárólagos engedélyével készül.

Minden jog fenntartva. All rights reserved.

ISSN 2559-8066

FURKA ANDREA DR.

A dexametazon szerepe a szolid tumorok kezelésében

Szintetikus glükokortikoidokat közel 70 éve alkalmazunk a gyógyításban. Rendkívül sokféle hatásuk miatt számos indikációban használhatóak, a finomhangolásukhoz azonban mélyreható ismeretük szükséges. Elsősorban gyulladáscsökkentő, antipiretikus és immunszuppresszív szerek, remek allergiaellenes készítmények, de mindemellett kitűnő fájdalomcsillapító és hányinger-csillapító hatással is bírnak, így az onkológiában igen gyakran használt gyógyszerek.

Farmakológiai tulajdonságok

A dexametazon hatóanyagára nézve nagy mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésünkre. Nagyon jó zsírolékony molekula, ezért könnyen penetrál a sejtmembránon. A glükokortikoid-receptorok aktíválódása útján hatnak. A dexametazon minimális mineralokortikoid hatással bír, emiatt akut mellékvesekéreg-elégtelenségben nem alkalmas önmagában, viszont emiatt a tulajdonsága miatt kevesebb vízvisszatartásra kell számítnunk. Per os adagolással is jól felszívódik, bevétel után 1-2 órával már tetőzik a szintje. A dexametazon biológiai felezési ideje 36–54 óra, emiatt elhúzódó, folyamatos glükokortikoid hatásra lehet számítani. A dexametazont a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim metabolizálja. A dexametazon és a CYP3A4-induktorok (pl. efedrin, barbiturátok, rifabutin, rifampicin, fenitoin és karbamazepin) együttes adása csökkent dexametazon-plazmakoncentrációhoz vezethet, ezért dóziskorrektió szükséges. Plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz kötődik. Leginkább a májban biotranszformálódik, de a vesében is lebomlik. A metabolitjai a vizelettel ürülnek (1).

Felírhatóság

C-s BNO kóddal, azaz daganatos diagnózissal EÜ100 8/c indikációban kiemelten támogatottan felírható gyógyszer, így csak „dobozdíjat” kell fizetnie a betegnek (2).

Onkológiai indikációk

Számos daganatellenes szer allergiás reakciókat vált ki, néha heves anafilaxiás formában. Emiatt a premedikációban számos kemoterápiás protokoll szerves része a kortikoszteroid.

Ezen túl hányinger- és hányáscsillapításra is alkalmazzuk, így kétféle nemkívánatos mellékhatást tudunk egyszerre uralni.

A szteroidok több támadásponton keresztül fejtik ki hatásukat a tumoros fájdalomcsillapításban. Egyrészt direkt daganatellenes hatás révén, másrészt az ödéma, így a feszülés csökkentése révén. Bár szakmai hiba szteroid mellé nonszteroid gyulladáscsökkentőt adni fájdalomcsillapítás okán, mégis előfordul, hogy együtt alkalmazzák az NSAID-ekkel, pl. az acetilszalicilsav kardiológiai indikációban gyakran marad a gyógyszerelési palettán, ilyenkor a két gyógyszer együttes adása mellett előfordulhat thrombocytopenia, fokoz-

va a vérzéses szövődmények esélyét. Továbbgondolva ezt az interakciót, nem elhanyagolható az a tény sem, hogy a daganatos betegek döntő hányadában a thrombocytosis mint rossz prognosztikai faktor jelen van, azaz esetükben akár „szerencsés” is lehet ez a kombináció. Tovább bonyolítja a farmakokinetikát, hogy a kortikoszteroidok növelik a szalicilátok renális clearance-ét, azaz szalicilátok esetében dózisemelés szükséges, illetve redukció a szteroid kivezetése után (1).

Előrehaladott esetekben az agyi ödéma csökkentése céljából mind központi idegrendszeri primer és szekunder manifesztációk kapcsán, mind a központi idegrendszeri besugárzások során profilaktikusan alkalmazzuk. Újabban a kutatások arra fókuszálnak, hogy a mechanikus okokon túl mi lehet felelős az intrakraniális nyomásemelkedésért. Glioblastoma multifórmés betegeknél a dexametazon blokkolja a tumorasszociált makrofágok által termelt IL-1- (interleukin-1-) szintet, ez járul hozzá az agyödéma csökkentéséhez. Azt is megfigyelték, hogy a dexametazon-előkezelés csökkenti a tumoros sejtek proliferációját, azonban nem befolyásolja a viabilitását (3, 4).

Gerincáttétek esetén a kompresszió csökkentésére, ezáltal a paretikus tünetek csökkentése céljából idejében el kell kezdeni a szteroidok adagolását, annak reményében, hogy minél kevesebb maradványtünet legyen.

Roborálás során is gyakran alkalmazzuk, mivel nagyon jó étvágyjavító hatású, és mindemellett kedvezően hat

Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Gyakorlati Módszertani és Diagnosztikai Intézet; Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc

a közérzetre, hangulatjavító tulajdonsággal bír.

Egyéb, újonnan felismert onkológiai szempontok

Emlőrák metasztatizálódási folyamatát segítheti elő a glükokortikoid-receptor aktivációja a ROR1 kináz útvonalon keresztül, azáltal, hogy fokozza az „intra-patient” tumorheterogenitást. Más tanulmány pedig megállapította, hogy dózisfüggő a szintetikus szteroidok, így a dexametazon esetleges metasztatizációt elősegítő hatása, azáltal, hogy a sejtheadhéziót, -migrációt és -inváziót befolyásolja. Alacsony dózisoknál a tumornövekedést és metasztatizálódást gátolta, míg nagyobb dózisokban ellenkezőleg hatott (5).

Fej-nyaki daganatok esetén is vizsgálták a dexametazon szerepét az anti-neoplasztikus szerekkel együtt adagolva. A laphámrákoknál törzskönyvezett ciszplatin és docetaxel kemoterápiás kombináció hatékonyságát nem befolyásolta. Mivel a ciszplatin az egyik legemetogénebb kemoterapeutikum, kombinált hányinger-csillapításra van szükség, amelynek egyik pillére a szteroid. Ugyanezen szerző vizsgálta az EGFR-gátló cetuximab szteroiddal való kombinálását is. Ugyan valamelyest kevesebb sejt pusztult el, de nem volt szignifikáns a különbség a szteroiddal nem kezelt sejtvonalhoz képest, amit a sejtdifferenciáció fokával és a proliferációs rátával magyarázott, amely a fej-nyaki laphámrákok esetében igen magas (6, 7).

Dózírozás

A gyógyszerdózist a beteg egyéni válaszreakciójának és a betegség súlyosságának megfelelően, személyre szabottnak kell beállítani. A mellékhatások visszaszorítása érdekében mindig a lehető legkisebb hatásos dózissal kell kezdeni, pl. dexametazon esetében 4–20 mg naponta a kóroktól és a betegség súlyosságától függően. Palliatív esetekben akár nagyobb napi dózisok is elfogadhatóak, ami a dexametazon esetében a napi 96 mg/nap is lehet (1).

„A dózis és az alkalmazás gyakorisága terápiai sémától és az egyidejűleg al-

kalmazott gyógyszer(ek)től függően változik. A dexametazon-kezelés során szem előtt kell tartani az egyidejűleg adott gyógyszer(ek) alkalmazási előírásában a dexametazon alkalmazására vonatkozó útmutatásokat. Ezek hiányában a helyi vagy a nemzetközi terápiás protollokat és irányutmutatásokat kell követni. A gyógyszert felíró orvosoknak gondosan – a kór folyamatot és a beteg kór állapotát figyelembe véve – mérlegelniük kell, hogy mekkora dózisban alkalmazzák a dexametazont” (1).

Vese- és májkárosodás esetén dózismódosításra van szükség. A dializált betegeknél nagyobb mennyiségben ürülhet, így inkább dózisemelés vállhat szükségessé. Míg májkárosodás esetén lassabb, elhúzódóbb a metabolizáció, a vérplazmafelezési idő megnő, így dózisredukció nélkül fokozottabb biológiai hatás következhet be, a mellékhatások fokozódásának esélyével. Gyakran a májelégtelenség a fehérjeszint csökkenésével is jár, azaz hypalbuminaemiában a dexametazon szabad vérszintje megnő, mivel nem tud karrierhez kötődni (1).

A dexametazon a vér-agy gáton átjut, az agyban a szabad dexametazon szintje kb. a fele a vérben levőnek, ennek az oka a P-glikoprotein efflux-pumpa működése a vér-agy gáton. A bejutástól függetlenül a dexametazon a vérben is ki tudja fejteni a vér-agy gátat védő hatását (8).

A kortikoszteroidok nemkívánatos hatásai időskorban különösen súlyos következményekkel járhatnak: csontritkulás, magasvérnyomás-betegség, hypokalaemia, cukorbetegség, fertőzések iránti fogékonyság, bőrratófia, sőt akár pszichés zavar alakulhat ki. Emiatt az időskori gyógyszerelést meg kell tervezni, főleg, ha tartós kezelésre van szükség. Geriátriai betegeknél szorosabb klinikai monitorozás szükséges az életveszélyes reakciók megelőzésének céljából. Időskorban, ahol a mellékhatások drámain jelentkeznek, a magasabb plazmakoncentrációt a lassabb metabolizáció magyarázza, így mindenképp dózisredukció szükséges (1). Idős, osteoporoticus betegeknél, főleg ha csontmetasztázisai is vannak,

profilaktikus D₃-vitamin és kalcium-szupplementáció adagolása is javasolt, valamint a kontrollált fizikai aktivitás – amely lehet gyógytorna is – komplex onkológiai rehabilitációs programok keretében. Természetesen a fizikai aktivitás fenntartása és fokozása a dagantos betegek körében minden korosztály szempontjából kulcsfontosságú.

A gyermekek és a felnőttek esetében a dexametazon kiválasztása nagyjából azonos mértékű, ha az adagolást a testfelszínhez igazítják. Az adagolást a növekedésre és fejlődésre kifejtett esetleges hatásokat szem előtt tartva kell megtervezni, továbbá figyelemmel kell lenni az esetleges mellékvesekéreg-szuppresszió tüneteire is (1). Hosszú távú kezelés esetén a dexametazonról érdemes prednizonra vagy prednizolonra váltani a mellékvese-szuppresszió elkerülése miatt.

A dexametazon elhagyásánál a mellékvese-elégtelenség (pl. addisonos krízis) elkerülése miatt csak fokozatos dózisredukció alkalmazható. Szerencsére a tabletta felelhető, így pontosan adagolható.

Mellékhatások

A kortikoszteroidok egyik jellemző mellékhatása a szérumban a káliumszintjének csökkenése. Ez az egyes kortikoszteroidok esetében más és más mértékű, de jelenleg nem ismert gyakoriságú. Javaslatként az mondható, hogy a kortikoszteroid-kezelés megkezdése előtt fel kell ismerni és meg kell szüntetni a hypokalaemiát, és a betegeknél klinikai eszközökkel monitorozni kell az elektrolitszinteket és az EKG-paramétereket, a káliumpótlás laborfüggő kell hogy legyen (1).

A gasztrointesztinális rendszer irritációja miatt célszerű étkezés közben bevenni. Ugyan kevésbé keserű, mint a metilprednizolon, de ez a kellemetlen ízérzés is csökkenthető ezáltal. Értelemszerűen a gyomornyálkahártya vérbőségét okozó szereket kerülni érdemes, mint pl. alkohol, kávé, fűszeres-csípős ételek. Profilaktikusan gyomorvédőket szükséges alkalmazni. Viszont legalább 2 óra eltéréssel kell bevenni a lokálisan ható gasztrointesztinális szereket, mert

csökken a szteroid felszívódása (1). A profilaktikus gyomorvédő kiválasztásánál gondolni kell arra, hogy a protonpumpagátlók bármennyire is modern készítmények, azonban a mikrobiomot oly mértékben megváltoztatják a savas vegyhatás befolyásolása révén, hogy az onkológiai beteg esetleges immunterápiájának hatékonyságát akár 40%-kal is képesek rontani (9)! Sajnos ez nemcsak az éppen folyamatban lévő immunterápiát gyengítheti, hanem a progrediáló betegség során ajánlott jövőbeli kezeléseket is. Így onkológiai betegeknél inkább H₂-blokkolókat javasolt alkalmazni. A gasztrointesztinális szövődmények kapcsán érdemes megjegyezni, hogy a súlyos tüneteket elfedheti, pl. egy perforáció okozta peritonitis okkult maradhat.

Kardiológiai mellékhatások tekintetében a hipertenzió mellett a bradycardia lehetőségére hívnám fel a figyelmet, illetve a közelmúltban lezajlott miokardiális infarktus után szívizomruptúra is bekövetkezhet a kortikoszteroid szedése mellett. Ugyan nem kardiológiai mellékhatás, de közöltek inszakadást is szteroid és antibiotikum (fluorokinolon) együttes szedése mellett (1).

Migrénre hajlamos betegeknél óvatosan kell alkalmazni az esetleges folya-

dékretenció miatt. Pszichózis, depresszió vagy eufória is előfordulhat, amely a gyógyszer elhagyását vonja maga után.

A tumorlízis-szindróma kockázata nagyobb a hematológiai kórképekben szenvedőknél, valamint azon daganatos betegeknél, ahol magas a daganat osztódási rátája (MIB1, Ki67), nagy a tumortömeg, és mindemellett hevesen reagálnak a daganatellenes kezelésre. Ilyenkor profilaktikusan Miluritot érdemes adni, a vesefunkciót is szorosan monitorozni kell (1).

A stresszállapotokkal járó lehetséges kockázat miatt a hosszú távú kezelésben részesülő betegeket a kortikoszteroid-kezelést tanúsító kártyával kell ellátni.

Összegzésül elmondható, hogy a kortikoszteroidok alkalmazása – így a dexametazon is – mind az aktív onkológiai ellátásban, mind a palliatív ellátásban megkerülhetetlen gyógyszer. A daganatoknál is meg kell találni azt az ideális esetet, amikor a terápiás hatékonyságot növelni tudjuk, viszont a metasztatizálódási képesség rizikója alacsony, megfigyelések szerint ez a különböző daganatoknál eltérő, illetve bizonyos daganattípusoknál pedig dózisfüggő.

IRODALOM

1. <https://www.pharmindex-online.hu/termekek/dexamethasone-krka-4-mg-tabletta-60359>
2. http://neak.gov.hu/data/cms1028149/EU_kiemelt_tamogatasi_lista__2021_02_01.pdf?query=kiemelt%20tamogatasi%20lista
3. Herting CJ, Chen Z, Maximov V, et al. Tumour-associated macrophage-derived interleukin-1 mediates glioblastoma-associated cerebral oedema. *Brain* 2019 Dec 1; 142(12): 3834–3851. doi: 10.1093/brain/awz331. PMID: 31665239; PMCID: PMC6906596.
4. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* 2016 May; 139(Pt 5): 1458–71. doi: 10.1093/brain/aww046. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27020328; PMCID: PMC5006251.
5. Pang JM, Huang YC, Sun SP, et al. Effects of synthetic glucocorticoids on breast cancer progression. *Steroids* 2020 Dec; 164: 108738. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108738. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065150.
6. Wagenblast J, Arnoldner C, Gstöttner W, et al. Does dexamethasone inhibit the antineoplastic effect of cisplatin and docetaxel in head and neck cancer cells? *Anticancer Res* 2010 Jan; 30(1): 123–7. PMID: 20150626.
7. Wagenblast J, Baghi M, Mörtel S, et al. Does dexamethasone inhibit anticancer activity of cetuximab in squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck? *Oncol Rep* 2009 Jul; 22(1): 171–6. doi: 10.3892/or_00000421. PMID: 19513520.
8. Uchida Y, Ohtsuki S, Kamiie J, et al. Blood-brain barrier (BBB) pharmacoproteomics: reconstruction of in vivo brain distribution of 11 P-glycoprotein substrates based on the BBB transporter protein concentration, in vitro intrinsic transport activity, and unbound fraction in plasma and brain in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 Nov; 339(2): 579–88. doi: 10.1124/jpet.111.184200. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828264.
9. Qin BD, Jiao XD, Zhou XC, et al. Effects of concomitant proton pump inhibitor use on immune checkpoint inhibitor efficacy among patients with advanced cancer. *Oncoimmunology* 2021 Jul 21; 10(1): 1929727. doi: 10.1080/2162402X.2021.1929727. PMID: 34350061; PMCID: PMC8296970.