

Kvalita života pacienta při podávání perorální onkologické léčby

Mgr. Zuzana Spurná¹, MUDr. Dagmar Brančíková², MUDr. Jana Katolická³

¹Oddělení klinické psychologie FN u sv. Anny a Fakulta sociálních studií MU v Brně

²Oddělení klinické a radiační onkologie FN u sv. Anny v Brně

³Urologické oddělení FN u sv. Anny v Brně

Z výsledků již mnoha provedených studií na téma perorální chemoterapie u onkologických pacientů je známo, že pacienti dávají přednost perorální formě chemoterapie před intravenózní aplikací. Mezi výhody perorální chemoterapie patří především komfort a pohodlí pacienta, možnost kontinuálního podávání bez omezení nemocných dlouhodobou hospitalizací a s tím související i ekonomické výhody zdravotnického zařízení, dobrá kombinace s radioterapií. Výhoda perorálních preparátů je i v tom, že lze kombinovat s parenterálními ve vhodných režimech. Praktickými nevýhodami jsou u perorální terapie omezená možnost kontroly lékaře nad pravidelnými aplikacemi, pacienti se strachem z tablet a alergií. Dalším problémem pak může být resorpce léčiva organismem a poruchy při biotransformaci léčiva v organismu. Největší výhodou u perorální chemoterapie je, že perorální onkologická léčba umožňuje pacientům velmi dobrou kvalitu onkologické terapie současně za udržení velmi dobré kvality života v tzv. běžném životním stylu. Následně tato dobrá kvalita života během onkologické terapie vede k menší míře psychického stresu, k vyšší psycho-fyziologické rovnováze organismu, a tak posiluje celkovou účinnost onkologické léčby.

Klíčová slova: kvalita života, perorální terapie, onkologická léčba, psychoonkologie.

Quality of life of patients receiving oral oncological treatment

The findings of numerous studies investigating oral chemotherapy in oncological patients have proved that patients prefer oral chemotherapy to intravenous application. Advantages of oral chemotherapy mainly include patient comfort, possible continuous administration without being limited by long-term hospitalization and related economic advantages for the health care facility, and good combinability with radiotherapy. Another advantage of oral preparations is that they can be combined with parenteral agents in suitable regimens. Practical disadvantages of oral treatment include a limited possibility of physician supervision over regular administration and having patients with tablet phobia and allergies. Resorption and impaired biotransformation of the drug in the organism may also be of concern. The major advantage of oral chemotherapy is that it provides the patients with very good quality oncological treatment while maintaining very good quality of life in the so-called everyday lifestyle. This good quality of life during oncological treatment, in turn, results in a smaller degree of mental stress and higher psycho-physiological balance in the organism, thus augmenting the overall efficacy of oncological treatment.

Key words: quality of life, oral treatment, oncological treatment, psycho-oncology.

Interní Med. 2009; 11(6): 294–297

Perorální léčba u onkologických pacientů

Z výsledků již mnoha provedených studií na téma perorální terapie je známo, že pacienti dávají přednost perorální formě terapie před intravenózní aplikací. Např. ve studii autorů Liu at al. (1) použili u 103 pacientů strukturovaný dotazník, který sledoval, zda nemocní upřednostňují perorální nebo intravenózní podání paliativní chemoterapie. Výsledky ukázaly, že 89 % pacientů dávalo přednost perorální formě terapie, a to především z důvodů pohodlí léčby, problémy spojenými s žilním přístupem a více vyhovujícím domácím prostředím při léčbě. Ve studii zaměřené na kvalitu života hodnotil Payne (2) kvalitu života u pacientek s pokročilým karcinomem prsu či vaječníků v průběhu podávání paliativní chemoterapie. Sledoval zde především psychické atributy – úzkost, depresi,

pocit vlastní sebeúcty. Kvalita života pacientek byla ve sledovaných parametrech významně zlepšena právě u těch, které byly převážně léčeny v domácím prostředí. V prospektivní randomizované klinické studii fáze II zjišťoval Borner at al. (3), čemu dají pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem přednost, když byli v průběhu první série chemoterapie randomizováni do skupin s intravenózní a perorální terapií. Většina pacientů (84 %) dávala při druhé sérii chemoterapie přednost perorální terapii a mimo důvodů již uvedených v předchozích studiích zde také preferenci ovlivnila možnost zachování tzv. běžného životního stylu. Ve studii Topham at al. (4) byly pacientům teoreticky popsány čtyři terapeutické režimy. Většina pacientů (87 %) dala přednost režimu, který vyžadoval nejkratší pobyt v nemocnici a nejméně častou terapii infuzemi. Za nejvíce

nepříjemný doprovodný faktor chemoterapie zde bylo považováno zavedení a přítomnost Hickmanova katétru. I v rámci České republiky Spurná a kol. (7, 8) provedli zhodnocení kvality života u onkologických pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, při podávání perorálního a intravenózního režimu. Kvalita života byla zjišťována formou dotazníku, který byl orientován na subjektivní pocity a prožívání kvality života jednotlivých pacientů před podáním, během podávání a po skončení podávání chemoterapie, a to v oblastech somatických, psychických i sociálních. 83 % pacientů, u kterých byla chemoterapeutická léčba realizována kontinuálními infuzemi, by spíše v budoucnosti preferovalo převážně perorální způsob terapie a 92 % pacientů, u kterých byla chemoterapeutická léčba realizována převážně perorálním způsobem, by opět preferovalo tento způsob

terapie. Z výše uvedených výsledků lze tedy vyvodit závěr, že perorální léčba je samotnými onkologickými pacienty preferována před intravenózní terapií. Perorální forma terapie má však své klady i zápory, a jako taková má tedy své zastánce i své odpůrce.

Pacienti vhodní k perorální léčbě, její pozitiva a přínos pro pacienta

Mezi výhody perorální chemoterapie patří především komfort a pohodlí pacienta, možnost kontinuálního podávání bez omezení nemocných dlouhodobou hospitalizací a s tím související ekonomické výhody pro dané zdravotnické zařízení – redukce četnosti návštěv lékaře, redukce potřebného zdravotnického materiálu, zkrácení čekacích dob u lékaře a také vhodná a ničím nelimitující kombinace s radioterapií. Otázka perorální chemoterapie souvisí i s věkem populace, například ve Spojených státech jsou lidé starší 65 let její počtem nejrychleji rostoucí součástí. V následujících 30 letech se očekává, že populace v této věkové kategorii vzroste o 20 % a více než 50 % všech nemocných s nádorovým onemocněním bude právě v této věkové skupině. Tato věková kategorie představuje např. u karcinomu prostaty více než 70 %. Pro tyto nemocné by perorální chemoterapie měla přinést benefit jak z hlediska kvality života, tak i efektivity. Faktory, které ale u těchto věkových skupin musí být brány v úvahu, jsou: schopnost absorpce, klinický stav nemocných, farmakokinetické a farmakodynamické změny prokázané u určité věkové kategorie.

Léčba perorálními cytostatiky musí být tedy indikována v souladu s pravidlem „správná léčba správnému pacientovi“. Jejimi výhodami jsou nesporně vedle ambulantního podávání většinou i nižší toxicita, dobrá gastrointestinální snášenlivost a lepší psychická pohoda pacienta. Z hlediska psychiky pacienta se osvědčila v praxi léčba perorální jako velmi vhodná u pacientů výrazně anxiózních, kde je anxieta iniciována a výrazně posilována pobytem v lékařském zařízení, ale zároveň jim tatáž anxieta zabraňuje v porušování režimu v případě výskytu nežádoucích účinků. Tito pacienti musí však mít možnost okamžitého telefonického kontaktu se svým lékařem v případě pochybnosti o čemkoli během terapie. U těchto více anxiózních pacientů je velmi vhodné, aby měl lékař dobře prostudovaný příbalový leták daného léku a byl připraven odpovídat na příslušné dotazy. Další velmi velkou a vhodnou skupinou pacientů jsou ti pacienti, kteří prožívají jako zásadní strach ze závažnosti a charakteru své choroby. Perorální

léčba tento strach mírní, neboť pacient vždy přičítá chorobě léčené pouze tabletami v domácím prostředí menší stupeň závažnosti a anticipuje tedy lepší perspektivu v rámci svého zdraví i budoucnosti.

Z hlediska tumoru lze využít pro léčbu skutečnost, že perorální terapii lze užívat bez návštěv u lékaře denně. Léčba tedy může být denní (denní nebo týdenní podávání malých dávek, někdy při malé toxicitě i dlouhodobější kontinuální podávání), čímž lze dosahovat dlouhodobě stabilní hladiny léku v organismu. Této skutečnosti lze maximálně využít u biologické léčby, jejíž přerušení, nebo předčasné ukončení bývá následováno akcelеровaným růstem zbývajících nádorových buněk nebo jejich rezistentních klonů.

Negativa a rizika perorální léčby

Praktickou nevýhodou je u perorální léčby menší možnost kontroly lékaře nad pravidelnými aplikacemi, problematická tedy může být někdy compliance pacienta. To znamená, že i v případě dobře únosné toxicity, která se projeví u pacienta menší nevolností, může dojít k vynechání požití tablet, a tím k nežádoucímu kolísání hladin léku v krvi a následně ke snížení jeho účinku.

Zcela nevhodní pro tuto léčbu jsou pacienti se strachem z tablet a alergií. Zde by patrně docházelo z psychologického hlediska k anticipačnímu zvracení při polykání tablet nebo po jejich polknutí a k psychosomaticky podmíněným alergickým reakcím.

Dalším problémem pak může být resorpce léčiva organismem vzhledem k možnosti vytvoření nevstřebatelných komplexů léčiv spolu s některými potravinami, dále mohou vznikat poruchy při biotransformaci léčiva v organismu, např. lapatinib, je-li zapit grepovým džusem, a i potenciální negativní lékové interakce. Pacienti mohou trpět poruchami zažívacího traktu, gastritidou a gastroenteritidou, které jsou u onkologických pacientů časté.

V souvislosti s těmito změnami je intenzivně zkoumán cytochrom P 450 (5). Odpůrci perorální chemoterapie poukazují na možné změny farmakokinetiky a absorpce cytostatik v tabletové formě. Pro srovnání uvádíme biologickou dostupnost starších a novějších cytostatik v tabletové formě. Nevýhoda starších perorálních cytostatik je v jejich snížené biologické dostupnosti, resp. v jejím širokém rozmezí a v rozdílné interindividuální a intraindividuální variabilitě v porovnání s i.v. formami.

Etoposid: 48–76 % redukována biologická dostupnost při dávce cca 100 mg.

Metotrexat: v širokém rozmezí 20–90 % redukována biologická dostupnost při dávce cca 30 mg/m². Nová tabletová cytostatika mívají procento biologické dostupnosti vyšší a co je podstatné, jejich hladiny hodnot v plazmě jsou snáze predikovatelné, inter- a intraindividuální variabilita je optimálnější – například u Navelbinu oral je totožná jako u i.v. formy – takže lze spolehlivě dosahovat potřebných terapeutických hladin, aniž by docházelo ke zhoršení léčebného efektu, či zvýšení toxicity.

Pro orientaci je zde možné uvést studii fáze I, která hodnotí 24 pacientů léčených Navelbinem v tabletové a Navelbinem v injekční formě z hlediska farmakokinetiky:

Skupina A: 17 nemocných léčených Navelbinem oral 80 mg/m² den 1., poté Navelbin i.v. 25 mg/m² den 8.

Skupina B: 15 nemocných Navelbinem i.v. 25 mg/m² den 1., poté Navelbin oral 80 mg/m² den 8.

	Navelbin oral	Navelbin i. v.
T max (h)	1,4 ± 0,7	0,3 ± 0,1
C max (ng/ml)	133,4 ± 42,3	761,8 ± 185,4
AUC last (ng. h/ml)	1148 ± 436	883 ± 346

Absolutní bio dostupnost je 43 ± 14 %.

Na vstřebávání mají částečně svůj podíl i stravovací návyky. Reif at al. v mezinárodní studii (6) hodnotila plazmatickou koncentraci etoposidu po předchozím požití grapefruitového džusu při léčbě perorálním vepesidem. Nemocní v této randomizované studii byli rozděleni do 3 ramen, první rameno byli nemocní léčení 50 mg etoposidu podaného i.v. během jedné hodiny, druhé rameno byli nemocní léčení 50mg tabletou Vepesidu den 1, 4, 8 nebo třetí rameno 50mg tableta Vepesidu po podání grapefruitového džusu den 1, 4 a den 8. Po 24 hodinách od podání se hodnotila plazmatická koncentrace etoposidu UV detekcí. U nemocných léčených 50mg tabletou Vepesidu po podání grapefruitového džusu den 1, 4 a den 8 byla hodnota AUC o 26,2 % nižší než u nemocných, kteří 50mg tabletu požili bez grapefruitového džusu. Medián absolutní biologické dostupnosti p.o. etoposidu byl u pacientů s grapefruitovým džusem 52,4 %, u nemocných bez jeho požití 73,2 %.

I u orálního Navelbinu, při léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty, platí doporučení nezapíjet kapsle tímto nápojem. Na druhé straně u některých novějších cytostatik, jako je např. Xeloda, nejsou žádné dietní doporučení spojené s užíváním a doporučuje se pouze tabletu užít v průběhu 30 min. po jídle.

Nejčastější současná perorální cytostatická léčba

V současné době je nejčastější perorální cytostatická léčba využívána u kolorektálního karcinomu – preparáty Xeloda (capecitabin), Ftorafur (tegafur). U karcinomu prsu jsou využívány preparáty Xeloda a Navelbin oral a biologická látka Lapatinib. U sarkomu je užíván preparát Vepesid. U plicního karcinomu lze aplikovat preparáty Vepesid, Navelbin oral a nově i biologickou látku Tarceva a u karcinomu ledviny s biologickými látkami Nezavar (Sorafenib) a Sutent (Sunitinib). Tabletová Tarceva také nově přichází do léčby karcinomu slinivky břišní. Další cílenou perorální léčbou je léčba hormonální Tamoxifenem a aromatizovány inhibitory u prsu a antiandrogenní léčba u karcinomu prostaty.

Možnosti kombinace perorálních a parenterálních preparátů

Výhoda perorálních preparátů je i v tom, že je lze kombinovat s parenterálními ve vhodných režimech, a tím těžit z jejich výhod a zároveň se vyhnout nevýhodám. Nejčastěji užívanými kombinacemi jsou například režim XELOX (perorální Xeloda + parenterální oxaliplatin) v léčbě diseminovaného karcinomu kolorekta, kde se sdružuje výhoda dlouhodobého podávání pyrimidinů, která je nesmírně žádoucí v kombinaci s ambulantním perorálním podáním oxaliplatiny 1 × za 3 týdny. Tento režim se může v účinku družít s režimem FOLFOX, jehož podání je ambulantně obtížnější (je nutno podat kontinuálně 48 hodin) a k dosažení srovnatelného účinku musí být podáván v 2týdenním intervalu, což snižuje kvalitu života pacienta. Vynikající kombinací je v poslední době XENA pro léčbu diseminovaného karcinomu prsu (2 perorální preparáty Capecitabin + Navelbin oral), jehož nevýhodou je větší náročnost při dodržování přesného rozpisu podání – jeden preparát denní a druhý preparát týdenní interval.

Kladné psychosociální aspekty perorální chemoterapeutické léčby

Z psychologického hlediska lze na perorální léčbě hodnotit kladně především to, že pacienti, kteří se léčí perorálními režimy, nejsou protrahovaně psychicky traumatizováni v průběhu onkologické terapie (nebo se neprohlubuje jejich již stávající traumatizace) dlouhodobou hospitalizací v nemocnici, a nejsou tedy nuceni se natolik ztotožnit se statusem pacienta. V důsledku toho, že se necítí být natolik pacienti, nedochází k tolik významnému poklesu jejich pocitu sebehodnocení. Pacienti nejsou v době

perorální terapie přímo tváří v tvář konfrontování s potížemi, nemocemi a utrpením ostatních pacientů a mají možnost zůstat v sociálních kontextech a vztazích v rámci svého dřívějšího života. Jejich osobní svoboda není významně omezena hospitalizací a jejími pravidly a nejsou vystaveni významnému narušení a ztrátě soukromí a intimity. Převážnou většinu doby onkologické terapie mohou trávit v domácím prostředí a s lidmi, které dobře znají a jsou jim blízcí. Mají možnost si udržovat tedy tolik preferovaný a žádoucí běžný životní styl.

Obranné mechanismy, kvalita života pacienta a její význam

Co ale tento tzv. běžný životní styl onkologickým pacientům ještě umožňuje a co může onkologickou terapií z psychologického hlediska velmi pozitivně ovlivnit? Až doposud se v rámci úvah o kvalitě života pacientů u perorální léčby nehovořilo o tzv. psychodynamických aspektech, které se v konečném efektu onkologické terapie mohou projevit jako velmi pozitivní. Protože tito pacienti nejsou v průběhu onkologické léčby tak intenzivně konfrontováni s pocitem vlastní bezmocnosti v roli pacienta, mají tedy větší prostor pro využití svých psychických obranných mechanismů. Např. obranný mechanismus „popření“, který mohou využít pro popření málo přínosné tzv. až „tragické a fatální závažnosti“ svého onemocnění. V důsledku dobře funkčních psychických obranných mechanismů nejsou pacienti nadměrně psychicky traumatizováni, a to jim umožňuje posílení a podporu jejich psychické stability. Tato skutečnost jim dovoluje prožívat pozitivněji svoji současnou životní realitu a umožňuje jim vytvářet si i pozitivnější představy o svojí budoucnosti. Z psychologického hlediska je pro osobnost člověka předpoklad vnímání pozitivní budoucnosti velmi podstatný a motivující, protože to, k čemu se člověk ve své fantazii o budoucnosti upíná, může mít pro její skutečnou budoucí kvalitu zásadní a rozhodující význam.

Intrapsychické zdroje a jejich význam pro pacienta

Intrapsychické zdroje tvoří bazální podpůrný systém psychiky, který dovoluje zvládat náročné životní situace, jako je např. onkologická léčba. Vzhledem k menší míře traumatizace během perorální léčby, která umožňuje dobrou funkčnost obranných mechanismů, nedochází u těchto pacientů k vyčerpávání intrapsychických zdrojů směrem k potřebě autosanace. Naopak intrapsychické vnitřní zdroje zde mohou být pacientům k dispozici více k procesu uzdravo-

vání a zvládání zátěže, k trvalejšímu pozitivnímu nastavení, mohou přispívat aktivně k psychofyzilogické rovnováze organismu. Dostatek intrapsychických zdrojů také umožňuje odklon od tématu onemocnění a onkologické léčby k jiným tématům z oblasti vztahů, sociálních kontaktů a zájmů, což cirkulačně umožňuje přirozené obnovování těchto psychických zdrojů a čerpání energie z širšího okolí. Možnost stimulace podněty z přirozeného prostředí pacienta tak odvádí pozornost od onemocnění a sytí jeho psychické kapacity, které jsou mu tedy stále opakovaně k dispozici v průběhu náročné onkologické léčby.

Závěr

Perorální chemoterapie je tedy jednoznačně hodnocena a přijímána pacienty velmi pozitivně. Vzhledem ke svojí dobré účinnosti, nekomplikovanému způsobu podávání a velmi pozitivnímu psycho-sociálnímu hledisku bývá i ošetřujícími lékaři těchto pacientů často hodnocena jako velmi výhodná, a přitom svojí úspěšností terapeuticky srovnatelná s jinými terapiemi. Silný vliv negativního psychického stresu na regulaci imunitního systému je znám a studiemi potvrzen již před více než dvaceti lety (9, 10). Dobrá psychická rovnováha pacienta podporuje dobré imunitní reakce jeho organismu a umožňuje lépe snášet vyšší fyziologickou zátěž způsobenou onkologickým onemocněním, následnou onkologickou léčbou a podporuje tak pozitivní působení účinné látky podávané chemoterapie. Je tedy možné říci, že perorální onkologická léčba umožňuje pacientům velmi dobrou kvalitu onkologické terapie současně za udržení velmi dobré kvality života v tzv. běžném životním stylu. Následně tato dobrá kvalita života během onkologické terapie vede k menší míře psychického stresu, k vyšší psycho-fyzilogické rovnováze organismu a podporuje tak celkovou účinnost onkologické léčby. Zde je možné kráčet ke stejnému cíli dvěma cestami. Na onkologické onemocnění pacienta při podávání perorální chemoterapie zde tedy působíme farmakologickým a psychologickým způsobem, přičemž efektivita obou se navzájem úspěšně potencuje.

Převzato z Onkologie 2009; 3(2): 101–105

Mgr. Zuzana Spurná

Oddělení klinické psychologie FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
CHYNA@seznam.cz

Literatura

1. Liu G, Franssen E, Fitch M, et al. Patient preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110–115.
2. Payne SA. A study of duality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc. Sci Med* 1992; 35: 1505–1509.
3. Borner M, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 349–358.
4. Topham C, Moore J. Patient preference for chemotherapy

Schedule used in the treatment of advanced colorectal cancer – a pilot study. *Eur J Cancer Care* 1997; 6: 291–294.

5. Skirvin JA, Lichtman SM. Pharmacokinetic Considerations of Oral Chemotherapy in Elderly Patients with Cancer *Drugs and Aging*, vol 19, No 1, 2002: 25–42 p.
6. Reif S, Nicolson MC, et al. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability *Eur J Clin Pharmacol* 2002.
7. Spurná Z, Brančíková D, Urbánek T. Quality of life and patient preference for oral chemotherapy in metastatic colorectal carcinoma (MCRC): comparison of xelox and folfox4 regimens. *Annals of oncology, ESMO* 2008.

8. Spurná Z, Brančíková D, Urbánek T. Comparison of the life quality of oncology patients suffering from metastasis colorectal carcinoma during the Xelox or Folfox treatment. *ASCO Proceedings, ASCO* 2008.

9. Glaser R, Rice J, Speicher CE, et al. Stress depresses interferon production by leucocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behav Neurosci* 1986; 100: 675–678.
10. Glaser R, Rice J, Sheridan J, et al. Stress – related immune suppression: Health implications. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 7–20.