

Léčba chemoterapií indukované polyneuropatie u nemocné s metastatickým kolorektálním karcinomem

Luboš Holubec, Michal Deus, Jindřich Fínek

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Chemoterapií indukovaná periferní polyneuropatie (CIPN) se vyskytuje až u 40 % pacientů, kteří podstupují chemoterapii na bázi taxanů či platinových derivátů. Následující klinická kazuistika poukazuje na možnost podání nízké dávky tapentadolu, spolu s dalšími koanalgetiky, za účelem úspěšného managementu CIPN, bez nutnosti změny dlouhodobě nastavené chronické léčby bolesti.

Klíčová slova: CIPN, oxaliplatin, tapentadol, léčba bolesti.

Treatment of chemotherapy-induced polyneuropathy in a female patient with metastatic colorectal carcinoma

Chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy (CIPN) occurs in up to 40% patients undergoing taxane-based or platinum-derived chemotherapy. The present case report highlights the possibility of administering a low dose of tapentadol along with other coanalgesics for successful management of CIPN without a need to change a long-term adjustment of chronic pain management.

Key words: CIPN, oxaliplatin, tapentadol, pain management.

Onkologie 2014; 8(1): 40–41

Úvod

Chronická bolest se u onkologicky nemocných, s metastatickým nádorovým onemocněním, vyskytuje poměrně často. Chronická bolest je provázána celou řadou nepříznivých vedlejších příznaků, jako je nespavost, nechutenství, anxieta, deprese a dalšími vedlejší příznaky, které vedou k sociální nejistotě a izolaci nemocného. Kromě bolestí způsobených vlastním nádorem se často vyskytují bolesti spjaté s léčbou nádorové choroby. Do této kategorie patří i chemoterapií indukovaná periferní polyneuropatie (CIPN). Periferní neuropatické bolesti se vyskytují až u 40 % pacientů, kteří podstupují chemoterapii na bázi taxanů či platinových derivátů (především oxaliplatinu). CIPN přímo závisí na kumulativní dávce chemoterapeutika a celkové délce protinádorové terapie. Dále záleží na věku, koexistenci diabetu, abúzu alkoholu a užívání dalších neurotoxických agens. Následující klinická kazuistika popisuje případ ženy, s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u které byla nastavena základní léčba nádorového onemocnění v důsledku viscerálních metastáz, docházelo však ke zhoršování CIPN v důsledku dlouhodobé léčby oxaliplatinou.

Popis klinického případu

Předmětem klinického případu je 67letá nemocná, která v listopadu 2012 podstoupila levostrannou hemikolektomii s odstraněním sleziny pro středně diferencovaný hlenotvorný adenokarcinom lienální flexury, prorůstající pod serózu, s metastatic-

kým postižením 7 uzlin z 18 odstraněných, s generalizací do jater, do uzlin porta hepatis, okolí tr. coeliacus a retroperitonea, stadia pT3pN2bM1, grade 2, EGFR skóre 1+, bez mutace genu BRAF a genu RAS. Nemocná zahájila 1. linii paliativní chemoterapie s cílenou léčbou ve schématu FOLFOX 4 + cetuximab. Od prosince 2012 do května 2013 podstoupila nemocná celkem 12 sérií této léčby. U nemocné došlo prakticky ke kompletnímu vymizení ložisek na játrech, uzliny v okolí porta hepatis, truncus coeliacus a v oblasti retroperitonea zůstaly ve stabilizovaném stavu. Nemocná si aplikovala v průběhu 1. linie paliativní onkologické léčby fentanylovou náplast, s postupnou eskalací dávky na 50 Mcg/h každé 3 dny, a to v důsledku viscerálních bolestí, způsobených metastázami v retroperitoneu. Analgetický efekt byl dlouhodobě dostatečný. Vzhledem k dobré léčebné odpovědi a medikamentózně zvládnutelnému akneformnímu exantému, pokračovala nemocná v monoterapii cetuximabem v dávce 500 mg/m² každé dva týdny. Kožní toxicita byla velmi dobře zvládnutelná, postupně se však začaly projevovat příznaky chemoterapií indukované periferní neuropatie (CIPN). Nemocná začala mít postupně parestzie aker horních i dolních končetin (rukavicového a ponožkovitého typu), které se postupně zhoršovaly. Nemocná začala pociťovat poruchy čítí a následně i poruchy jemné motoriky rukou. Nemocná zahájila léčbu gabapentinem, nejdříve v dávce 3 × 100 mg denně, s následnou eskalací dávky na 3 × 200 mg denně, kdy postupně došlo ke zlepšení somatosenzorického deficitu, nicméně

ně ten nadále přetrvával. Nemocná užívala pro depresivní stavy klomipramin v dávce 75 mg denně. Pro neurotoxické účinky chemoterapie došlo, po domluvě s ošetřujícím psychiatrem, k navýšení denní dávky na 150 mg denně. Nemocná sice udávala další mírné zlepšení potíží především na horních končetinách, došlo však ke zhoršení vedlejších příznaků užívání klomipraminu ve formě sucha v ústech, nevolnosti, zvýšeného pocení a zácpy. Proto bylo nutno dávku klomipraminu opět snížit na dávku 75 mg denně. V říjnu 2013 bylo u nemocné provedeno kontrolní CT vyšetření břicha a pánve s nálezem progresse velikosti mizních uzlin v retroperitoneu. Nemocná proto zahájila paliativní chemoterapii v režimu FOLFIRI. Přes progresi nádorového onemocnění nedošlo u nemocné ke zhoršení viscerálních bolestí v retroperitoneu a nadále byla zcela dostatečná dávka fentanylové náplasti 50 Mcg/h. Příznaky CIPN se při léčbě gabapentinem zmírnily, ale nadále výrazně snižovaly kvalitu života nemocné. V listopadu 2013 zahájila nemocná pro přetrvávající příznaky CIPN léčbu tapentadolem v dávce 50 mg 2 × denně. V průběhu dvou měsíců došlo postupně k výraznému zlepšení příznaků CIPN, a to především na horních končetinách, kdy měla nemocná občasné slabé parestzie při náhlé změně teploty. Těmto výkyvům však lze předcházet. Podstatné zlepšení udávala i v případech dolních končetin. Léčbu gabapentinem jsme po domluvě s neurologem snížili na 3 × 100 mg, klomipramin nadále zůstal v dávce 75 mg 1 × denně večer vzhledem k diagnóze depresivních stavů, které jsou při této dávce stabilizovány.

Předpokládáme i zde možný pozitivní efekt koanalgetika. Dávku tapentadolu jsme nezvyšovali, dávka se zdá pro potlačení příznaků CIPN postačující. Jako základní léčba chronické nádorové bolesti zůstává fentanylová náplast v dávce 50 Mcg/h á 3 dny. V lednu 2014 byla u nemocné provedena kontrolní zobrazovací vyšetření s nálezem parciální regrese retroperitoneálních metastáz. Nemocná nadále pokračuje v onkologické léčbě základního nádorového onemocnění, kombinace snížených dávek gabapentinu, klopaminu a tapentadolu 2 × 50 mg denně se toho času jeví jako optimální pro potlačení příznaků CIPN.

Diskuze

Tapentadol je první nová molekula po více než 25 letech, která byla vyvinuta a uvedena do klinické praxe. Tapentadol je silné opioidní analgetikum, jehož chemická struktura je podobná tramadolu. Na rozdíl od tramadolu má však výraznější μ -opioidní analgetický účinek a tlumí zpětné vychytávání pouze noradrenalinu, nikoliv serotoninu. Tapentadol tedy působí dvojím mechanismem: aktivací μ -opioidních receptorů a inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu. Je agonistou opioidních receptorů s vysokou afinitou k receptorům typu μ . Tapentadol inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu ze synaptické štěrby do nervového zakončení, ale reuptake serotoninu ovlivňuje podstatně méně. Mikrodialýzou v experimentu

na potkanech in vivo bylo zjištěno, že v analgetických dávkách tapentadol zvyšuje hladiny noradrenalinu v míše podobně jako venlafaxin (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SNRI), nezvyšuje však hladiny serotoninu. Tento fakt je uváděn jako příznivé zjištění svědčící pro nižší riziko serotoninového syndromu a pro vyšší pravděpodobnost účinnosti u neuropatické bolesti. Preklinické modely ukázaly, že opioidní složka je dominantní při tišení akutní bolesti, zatímco význam noradrenergí složky stoupá při chronické bolesti, což je způsobeno útlumem senzitivace k bolestivým impulzům na úrovni zadních rohů míšních. Klinické studie potvrdily, že tapentadol má analgetický účinek srovnatelný s oxycodonem při nižším výskytu nežádoucích účinků, zejména nežádoucích účinků typických pro opioidy, jako je nauzea, zácpa a zvracení.

Zatím schází systematické klinické hodnocení účinnosti tapentadolu u neuropatické bolesti. Určité preklinické výsledky na modelech neuropatické bolesti u laboratorních zvířat svědčí pro to, že by tapentadol mohl být u tohoto typu bolesti účinný. Tento předpoklad byl potvrzen u dvou klinických studií fáze 3b, dále byl tento účinek prezentován a publikován v rámci klinických kazuistik.

Skutečnost, že na rozdíl od tramadolu a jiných opioidů nevznikají z tapentadolu aktivní metabolity, je výhodná zejména při onemocnění ledvin. Tapentadol je metabolizován převážně v játrech,

a to pouze na neúčinné metabolity. Při onemocnění jater se hladiny tapentadolu a jeho poločas prodlužují, proto je třeba v tomto případě podávat tento přípravek v nižších dávkách a delších časových intervalech. Této skutečnosti jsme si byli vědomi u naší pacientky s metastatickým postižením jater, proto jsme dávku tapentadolu ponechali v jejím případě na 50 mg 2 × denně a tuto dávku jsme i při normálních jaterních funkcích nezvyšovali. Přesto měla denní dávka 100 mg u naší nemocné velmi příznivý účinek v tlumení CIPN.

Závěr

Uvedená klinická kazuistika demonstruje možnost podání tapentadolu v nízkých dávkách v kombinaci s ostatními koanalgetiky pro management CIPN bez nutnosti změny základního nastavení chronické léčby bolesti.

Podporováno projektem ED 2.1.00/03.0076

Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura u autora.

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 2. 2014

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

*Radioterapeutické a onkologické oddělení FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
holubec@fnplzen.cz*