

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S TARČNIMI ZDRAVILI

Irena Tominc, mag. zdr. nege

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

tominc.irena@gmail.com

IZVLEČEK

Vsa tarčna zdravila imajo poleg želenih učinkov tudi neželene učinke. Pri tarčnih zdravilih, ki jih apliciramo intravensko, vedno obstaja možnost, da se med infuzijo ali po končani infuziji pojavijo akutni neželeni učinki, alergijske reakcije. Pri večini tarčnih zdravil so med najpogostejšimi neželenimi učinki spremembe na koži, spremembe sluznic, slabost, bruhanje in driska. Pogosto so pri bolnikih izražene bolečine v sklepih in mišicah ali glavobol. Večina tarčnih zdravil vpliva tudi na krvne celice in s tem posledično na pojav okužb, krvavitev ter slabše celjene ran. Pogost neželeni učinek je tudi utrujenost. Bolnike, ki prejemajo tarčna zdravila, je treba poučiti o možnih neželenih učinkih, da jih prepoznajo in pravočasno odreagirajo, če se pojavijo.

Ključne besede: monoklonska protitelesa, zaviralci tirozinkinaznih receptorjev, EGFR, VEGF, HER

UVOD

Tarčna zdravila se v veliki meri razlikujejo od klasičnih kemoterapevtikov. Oblikovana so z namenom, da specifično učinkujejo na molekule, ki nastajajo izključno v rakastih celicah ali katerih ekspresija je v rakastih celicah spremenjena. S tem naj tarčna zdravila ne bi poškodovala normalnih celic. Tarčna zdravila uvrščamo v kategorije glede na vrsto zdravljenja (protitelesa, male molekule, genska terapija itd.) in na temelju pristopov k oblikovanju tarčnih zdravil (Jezeršek Novaković, Pajk, 2009).

Seveda pa tudi ta zdravila niso brez neželenih učinkov, zato je treba skrbno pretehtati, kakšna je za posameznega bolnika njihova korist, če jo primerjamo z možnimi neželenimi učinki (Pajk, 2007).

Monoklonska protitelesa so v laboratoriju izdelane beljakovine in so lahko mišja, himerna, humanizirana ali humana. Vežejo se na specifične receptore na površini rakastih celic. Odvisno od vrste protitelesa lahko zlasti ob prvi aplikaciji zdravila pride do hude preobčutljivostne reakcije z mrzlico, zvišano temperaturo, bronhospazmom in hipotenzijo, kar zahteva takojšnje zdravljenje. Pogost zaplet so tudi okužbe, spremembe na koži in nohtih, trombocitopenija, nevtropenija, anemija (Jezeršek Novaković, Pajk, 2009).

Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev tirozin kinaz, ki so peroralna zdravila in jih bolniki jemljejo doma vsak dan več tednov, pa so edemi, slabost, stomatitis, driska, mišični krči, izpuščaj po koži, blaga mielosupresija. Zaviralci kinaz se presnavljajo v jetrih in lahko vplivajo na njihovo delovanje (Jezeršek Novaković, Pajk, 2009).

Pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ima pomembno vlogo zdravstvenovzgojno delovanje medicinskih sester. Namen je seznaniti bolnika:

- z načinom aplikacije in pogostostjo apliciranja tarčnih zdravil,
- o stranskih učinkih in njihovem prepoznavanju,
- o obvladovanju stranskih učinkov,
- o skrbi za boljše počutje med zdravljenjem.

Neželeni učinki tarčnih zdravil so odvisni tudi od vrste tarčnih zdravil in prisotnosti tarč v normalnih tkivih. V nadaljevanju prispevka so opisani neželeni učinki tarčnih zdravil glede na posamezne tarče.

Anti-EGFR – zaviralec receptorjev za epidermalni rastni dejavnik

Zdravila so cetuksimab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, lapatinib.

Neželeni učinki na kožo

Akneiformni izpuščaj se pojavi pri večini bolnikov, predvsem po obrazu, vratu, hrbtu in zgornjem delu lasišča. Pojavi se lahko tudi po rokah in nogah. Po navadi izpuščaj izbruhne v drugem tednu zdravljenja. Pri večini bolnikov, ki se zdravijo z anti-EGFR, se razvije blag do zmeren izpuščaj, pri 18 %

bolnikov pa se razvije huda oblika izpuščaja. Izpuščaj ne povzroča poškodb kože, ne brazgotini, razen če pride do vnetja (glivičnega ali bakterijskega). Izpuščaj je obvladljiv s steroidi in antibiotiki pri vseh bolnikih. Izpuščaj običajno izzveni v enem do dveh mesecih po zaključenem zdravljenju s topičnimi zdravili.

Kseroza ali pretirana suhost kože se pojavi pri 35 % bolnikov, zdravljenih z anti-EGFR. Pogostejša je pri starejših bolnikih in pri tistih z anamnezo atopičnega ekcema. Zaplet kseroze je lahko suha, razpokana koža, ki se lušči, lahko pride do vnetja, kar poveča tveganje za bakterijsko ali virusno okužbo kože. Boleče razpoke se lahko pojavijo na dlaneh, prstih, stopalih, ustnicah. Potrebna je uporaba krem, ki zaščitijo in mehčajo kožo. Srbenje pa lahko omilimo z uporabo antihistaminikov.

Paronihija ali lokalizirano vnetje obnohtja se pojavi pri 10-15 % bolnikov, zdravljenih s cetuksimabom in gefitinibom. Pojavi se štiri do osem tednov po začetku zdravljenja. Nohti so lahko krhki, lomljivi, počasneje rastejo, pri hujših oblikah lahko pride do glivičnega ali bakterijskega vnetja, ki ga je treba dodatno zdraviti.

Spremembe las – lasje postanejo bolj krhki, lomljivi, se skodrajo, lahko pride do hipertrichoze obraza – poraščenost obraza, pri ženskah se lahko pojavi hirzutizem – prekomerna poraščenost po telesu, prekomerno lahko začnejo rasti trepalnice. Spremembe las so kasni neželeni učinki, pojavijo se dva do pet mesecev po začetku zdravljenja in običajno minejo en mesec po končanem zdravljenju.

Neželeni učinki na oči

Pri uporabi zdravil anti-EGFR poročajo tudi o pojavu vnetja očesne veznice, blefaritisu (vnetje trepalnic) in povečanem solzenju. Simptomi blefaritisa so srbenje, solzenje oči in vek ter kraste na robu trepalnic. Zdravljenje blefaritisa vključuje dajanje toplih obkladkov na veke in jemanje antibiotika.

Neželeni učinek na kri – padec magnezija v krvi

Simptomi hipomagnezije so lahko kardiovaskularni (hipertenzija, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija), živčno-mišični ali vedenjski (slabost, zmedenost, vznemirjenost, tresenje, depresija). Magnezij lahko na-

domeščamo v obliki raztopine ali intravenozno. Nivo magnezija se normalizira štiri do osem tednov po zaključenem zdravljenju.

Neželeni učinek na gastrointestinalni trakt – driska

Driska se pojavi pri 2 % bolnikov, ki prejemajo anti-EGFR kot monoterapijo. Pojav in resnost driske se poveča v kombinaciji tarčnih zdravil s kemoterapijo na 28 %. Pri pojavu driske je potrebna zadostna hidracija, nadomeščanje elektrolitov, uporaba loperamida. Bolniki z dehidracijo in povišano telesno temperaturo so po navadi hospitalizirani.

Infuzijske reakcije

Infuzijske reakcije so lahko blage do hude. Hude infuzijske reakcije na cetuksimab se razvijejo pri 3-7 % bolnikov. Reakcije se pojavijo v prvih nekaj minutah, pri prvi ali drugi aplikaciji. Simptomi, ki se pojavijo, so srbenje, rdečina pri blagih reakcijah ter hipotenzija in bronhospazem pri hudih reakcijah (Bergman et al., 2014; Widakowich et al., 2007; Fakin, Vincent, 2010; Fakin, 2008; Waris et al., 2009; Ouwerkerk, Boers Doets, 2010).

Anti-VEGF – humani vaskularni endotelijski rastni faktor

Zdravila so bevacizumab, sunitinib, sorafenib.

Anti-VEGF povzroča povišan krvni tlak. Pri vseh treh naštetih tarčnih zdravilih je bolnikom treba redno meriti krvni tlak, ob povišanem krvnem tlaku pa morajo redno jemati antihipertone.

Bevacizumab in sunitinib povzročata proteinurijo. Pred aplikacijo bevacizumaba je treba vedno določiti proteine v urinu. Kadar so v urinu prisotni proteini, bolniku ne smemo aplicirati bevacizumaba.

Vsa tri naštetna zdravila lahko povzročijo trombozo, krvavitev ter perforacijo črevesja. Zato morajo biti bolniki poučeni, da ob nenadnih krvavitvah ali močnih bolečinah v trebuhu takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih se lahko slabše celijo rane in so utrujeni.

Neželeni učinki sorafeniba in sunitiniba so lahko še: vnetje sluznic, driska, pojav sindroma roka-noga, mielosupresija. Pojavijo pa se lahko tudi neželeni učinki na koži – eritem obraza, krvavitve pod nohti, depigmentacija las pri sunitinibu ter alopecija pri sorafenibu (Widakowich et al., 2007).

Pogosto opaženi neželeni učinki sorafeniba so izpuščaj in luščenje kože pri 40 % bolnikov, sindrom roka-noga pri 30 %, alopecija pri 27 % ter srbenje kože pri 19 %. Na splošno so vsi ti simptomi obvladljivi z zmanjšanjem ali prekinitvijo odmerka, z ustreznim lokalnim zdravljenjem izraženih simptomov ali s kombinacijo obojega (Robert et al., 2009).

Anti-HER2 – humani epidermalni rastni faktor tip 2

Zdravila so trastuzumab, pertuzumab, lapatinib

Neželeni učinek – kardiotoksičnost

Pojavi se pri trastuzumabu in pertuzumabu; zmanjša se iztisna moč levega prekata z znaki srčnega popuščanja, pojavijo se lahko težave z dihanjem, kašelj, otekanje rok in nog, trepetanje srca ali neredni srčni utrip. Bolnika seznanimo, da ob zaznavanju katerega od naštetih znakov takoj obvesti zdravnika onkologa ter da je potrebno redno spremljanje srčne funkcije, na kar ga napoti zdravnik onkolog.

Infuzijske reakcije

Pojavijo se gripi podobni simptomi, ki vključujejo povišano telesno temperaturo in mrzlico. Na mestu tumorja se lahko pojavi bolečina. Ostali simptomi, ki se pojavijo kot reakcija na infuzijo, pa so dispneja, kožni izpuščaj, driska in glavobol.

Najpogostejši neželeni učinek lapatiniba je pojav driske pri kar 90 % bolnikov. Ostali neželeni učinki so bruhanje, slabost in splošna utrujenost (Widakowich et al., 2007; Chen et al., 2011; Coviello, 2014)

Ostala tarčna zdravila

Rituksimab

Pri večini bolnikov se pri aplikaciji rituksimaba lahko pojavi blaga do zmer-na reakcija na infuzijo. Pojavijo se gripi podobni simptomi z mrzlico in povišano telesno temperaturo. Ostali možni simptomi so slabost, glavobol, utrujenost in izpuščaji. Ti simptomi so obvladljivi s paracetamolom in anti-histaminiki. Pri približno 10 % bolnikov pa se izrazijo resnejši simptomi – bronhospazem, hipoksija, hipotenzija. Zdravljenje z rituksimabom je treba začasno ustaviti.

Če je obseg tumorja velik, se med prvo aplikacijo lahko pojavi sindrom tumorske lize – metabolne spremembe, ki je posledica hitrega razpada ve-likega števila rakavih celic. Simptomi tumorske lize so slabost, bruhanje, splošna oslabeledost, krči, konvulzije, motnje srčnega ritma in akutna ledvična okvara.

Rituksimab je povezan z nizko incidenco hematoloških neželenih učinkov. Pojavi se lahko limfopenija in posledično dolgotrajno znižana odpornost, kar je lahko vzrok za oportunistične okužbe (Kimby, 2005).

Temsirolimus

Temsirolimus povzroča kožni izpuščaj, ki se pojavlja predvsem na tistih de-lih kože, ki vsebujejo veliko lojnic – obraz, lasišče, vrat, roke. Pojavi se ekcematozen srbeč izpuščaj. Bolnike je treba poučiti o negi kože. Pri zdra-vljenju s temsirolimusom so pogoste tudi spremembe sluznic.

Ostali pogosti neželeni učinki so reakcije, povezane z infuzijo, utrujenost, slabost, izguba apetita (Gomez Fernandez et al., 2012).

Imatinib

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in jih lahko nadzorujemo s podpornim zdravljenjem ali s prilagajanjem odmerkov. Najpogostejši ne-želeni učinek imatiniba je pojav edemov. Edemi so po navadi blagi, pojavi se lahko periorbitalni edem, edem goleni. Redko pa se pojavijo hudi edemi, izlivi v telesne votline (plevralni, perikardni izliv, ascites, možganski edem).

Pogosti so neželeni učinki na koži, ki se kažejo z izpuščaji, suho kožo, rdečino po koži. Možne so okvare sluznic.

Med zelo redke neželene učinke spadajo ledvična toksičnost, kardiotoksičnost in hepatotoksičnost (Salie, Silver, 2010).

Denosumab

Denosumab bolniki zelo dobro prenašajo, z nizko incidenco neželenih učinkov. Možni neželeni učinki so težave z dihanjem – težko dihanje, občutek pomanjkanja zraka, ter driska. Med resne neželene učinke spada osteonekroza čeljustnice, ki se kaže kot zobobol, razjeda na obzobnem tkivu, vnetje kosti (Yee, Raje, 2012).

ZAKLJUČEK

Tako kot vsako zdravilo imajo tudi tarčna zdravila neželene učinke z različno intenzivnostjo simptomov. Le redko se ti neželeni učinki pojavijo v tako hudi obliki, da je treba prekiniti zdravljenje. Večinoma minejo spontano.

Tarčna zdravila iz skupine monoklonskih protiteles bolniki prejmejo intravensko, najpogostejši neželeni učinek pa so alergijske in pirogene reakcije. Večina tarčnih zdravil iz skupine zaviralcev tirozinkinaznih receptorjev je v obliki tablet ali kapsul, kar omogoča, da se bolniki zdravijo v domačem okolju. Najpogosteje povzročajo spremembe na koži, nohtih in laseh, pogost neželen učinek pa so tudi driske. Bevacizumab zvišuje krvni tlak in povečuje nagnjenost h krvavitvam. Vsa tarčna zdravila lahko spremljajo še utrujenost, bolečine v mišicah in slabost.

Pomembno je bolnikovo sodelovanje. Zato mora biti zdravstvena nega bolnika, ki se zdravi s tarčnimi zdravili, usmerjena tudi v zdravstveno vzgojo. Bolnik in njegovi svojci morajo biti poučeni o neželenih učinkih tarčnih zdravil, da znajo pravilno in pravočasno ukrepati, kar je pogoj za nemoteno zdravljenje bolnika in boljšo kakovost življenja.

LITERATURA

Bergman H, Walton T, Del Bel R, Seki J T, Rafii A, Xu W, Koren G, Shear N, Krzyzanowska MK, Howell D Liu G. Managing skin toxicities related to panitumumab. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(4), 754-9.

Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2011; 37(4), 312-320.

Coviello JS. Cardiac Side Effects of Targeted Therapies. In *Seminars in oncology nursing*. WB Saunders. 2014; Vol. 30, No. 3, pp. 175-182

Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Current Oncology*. 2010; 17(S1).

Fakih M. Management of anti-EGFR-targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology*. 2008; 22(1), 74-6.

Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2012; 48(3), 340-6.

Jezeršek Novaković B, Pajk B. Sistemsko zdravljenje raka. In: Novaković S, Hočevar M, eds. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009: 156-83.

Kimby E. (2005). Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer treatment reviews*. 2005; 31(6), 456-473.

Ouwerkerk J, Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2010; 14(4), 337-349.

Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija*. 2007; 131-9.

Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009; 60(2), 299-305.

Salie R, Silver RT. Uncommon or delayed adverse events associated with imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2010; 10(5), 331-5.

Waris W, Naik S, Idrees I, Taha H, Camosino L., Mehrishi A, Saif MW. Severe cutaneous reaction to cetuximab with possible association with the use of over-the-counter skin care products in a patient with oropharyngeal cancer. Cutaneous and ocular toxicology. 2009;. 28(1), 41-4.

Widakowich, C, de Castro G, De Azambuja, E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. The oncologist. 2007; 12(12), 1443-1455.

Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. Clinical interventions in aging. 2012; 7, 331.