Farmakoekonomski analiza terapijskih opcija za liječenje kaheksije u onkoloških bolesnika

Matoković, Trpimir

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:674159

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: 2020-11-11

Repository / Repozitorij:
Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository
Trpimir Matoković

Farmakoekonomomska analiza terapijskih opcija za liječenje kaheksije u onkoloških bolesnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.
Abecedni popis kratica

AMP – Adenosine monophosphate
ATP – Adenosine triphosphate
BMI – Body mass index
GSH-R – ghrelin/growth hormone secretagogue receptor
HIV – Human immunodeficiency virus
IL-1 – Interleukin-1
IL-6 – Interleukin-6
LMF – Lipid mobilizing factor
mRNA – Messenger ribonucleic acid
TNF-α – Tumor necrosis factor alpha
VLDL – Very low density lipoprotein
Sadržaj

1. Sažetak.................................................................................................................. 5
2. Summary.................................................................................................................... 6
3. Uvod......................................................................................................................... 7
4. Patofiziologija kaheksije....................................................................................... 8
5. Procjena kahektičnog stanja.................................................................................. 11
6. Farmakološka terapija kaheksije.......................................................................... 16
7. Farmakoekonomsko analiza.................................................................................. 24
8. Zaključci................................................................................................................... 26
9. Zahvale.................................................................................................................... 27
10. Literatura............................................................................................................... 28
11. Životopis............................................................................................................... 36
Sažetak

FARMAKOEKONOMSKA ANALIZA TERAPIJSKIH OPCIJA ZA LIJEČENJE KAHEKSIE U ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Trpimir Matoković

Starenjem svjetske populacije incidencija malignih bolesti u stalnom je porastu. Kaheksija je jedan od najčešćih sindroma koji parate završne stadije malignih bolesti, a ne postoje unificirane službene smjernice za kliničko procjenjivanje ili terapiju kaheksije. U ovom preglednom radu biti će riječi o patofiziologiji i kliničkoj procjeni onkološke kaheksije, te o trenutno dostupnim terapijskim opcijama za liječenje iste. Cilj rada je usporediti učinkovitost različitih terapijskih opcija (stimulatori apetita, anabolički lijekovi, inhibitori citokina i imunomodulatori, te ostale, uglavnom eksperimentalne, terapijske opcije) sa njihovom cijenom i razinom dokaza kako bi predložio ekonomski povoljnu alternativu za potencijalna buduća istraživanja.

Metode: Pretražene su elektronske baze podataka PubMed i UpToDate

Ključne riječi: palijativna skrb, kaheksija/terapija, tumor, neoplasma, farmakoekonomika
Summary

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THERAPEUTIC OPTIONS IN CANCER-INDUCED CACHEXIA

Trpimir Matoković

World population is ageing and thus the incidence of malignant diseases is continuously rising. Cachexia is one of the most common syndromes occurring in the end stages of malignant diseases and there are no official guidelines for clinical assessment or therapy for it. This review will discuss pathophysiology, clinical assessment of cancer-induced cachexia and currently available therapeutic options. The focus of this review will be in comparing the effectiveness of available therapy (appetite stimulants, anabolic agents, cytokine and metabolic inhibitors and other, predominantly experimental, drugs) and strength of scientific evidence for the indication of cancer-cachexia with their costs to hopefully propose an economically favorable alternative for future research.

Methods: electronic databases PubMed and UpToDate were searched

Keywords: palliative care, cachexia/therapy, tumor, neoplasm, pharmacoconomics
Uvod

Porast prevalencije i incidencije malignih bolesti jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema zapadne medicine. U Republici Hrvatskoj maligne bolesti su, trenutno, drugi najčešći uzrok smrti, na prvom su mjestu kardiovaskularne bolesti (1). Jedna studija pokazuje kako više od polovice pacijenata sa malignim bolestima ima smanjen apetit i izgubi više od 5% tjelesne težine koju je imala prije nastupa bolesti, a 54% pacijenata su u toj studiji bili klasificirani kao pothranjeni kada su ih uspoređili sa njihovom izračunatom idealnom tjelesnom težinom (2). Danas još uvijek ne postoji jedna sveobuhvatna definicija rakom uzrokovano kaheksijskog sindroma, te ne postoje niti unificirane smjernice (European Palliative Care Research Collaborative je prihvatio smjernice predložene na Cachexia Consensus Conference, ali National Comprehensive Cancer Network ne pruža nikakvu formalnu definiciju kaheksijskog sindroma) za procjenu kahetičnog stanja i terapiju kaheksijskog sindroma (3).

U ovom ću se diplomskom radu osvrnuti na patofiziologiju, trenutno preporučene metode procjene onkološke kaheksijske/anoreksijske, preporučene terapijske opcije i neke eksperimentalne terapijske opcije, te na kraju napraviti farmakoekonomsku analizu.
**Patofiziologija kaheksije**

Danas smatramo da je kaheksija složeno stanje u kojem citokini i biokemijski produkti samog tumora uzrokuju anoreksiju i povećanu energetsku potrebu bazalnog metabolizma, a za ispunjavanje energetske potrebe koriste energiju dobivenu iz mobilizacije masnih zaliha i rabdomiolize (4).

Korištenjem metoda indirektnih kalorimetrija, više je studija pokazala povećan bazalni metabolizam kod pacijenata sa malignim bolestim (5-8). Jedna studija iz 1994. godine pokazuje kako 74% pacijenata sa karcinomom pluća ima povišen bazalni metabolizam, a 30% ispitanika u istoj studiji izgubilo je više od 10% premorbidne tjelesne težine (8). Studija koja je pratila promjene bazalnog metabolizma nakon gubitka tjelesne težine koji nije uzrokovao rakom pokazuje kako smanjenje tjelesne težine rezultira smanjenom potrošnjom energije bazalnog metabolizma (9). Navedene studije pokazuju kako je abnormalni upalni odgovor bitan činitelj u razvoju kaheksije povezane s malignim bolestim. Velik broj studija povezuje IL-1, IL-6 i TNF-α sa razvojem kaheksije, pokazalo se da navedeni citokini povećavaju energetsku potrošnju bazalnog metabolizma (10,11) i uzrokuju anoreksiju (12-14). Postoje mnoge studije koje pokazuju da kod životinja koje imaju tumor, terapija s antitijelima protiv IL-1 i IL-6 može umanjiti ili spriječiti pojavu atrofije mišića, a znakovi kaheksije su manje izraženi i kod knockout miševa bez gena za TNF-α (15-19).

Osim gubitka mišićne mase u pacijenata s kaheksijom dolazi i do gubitka masnog tkiva. Smatra se da je za gubitak masnog tkiva odgovoran tumor-produced lipid-mobilizing factor (20). Jedna studija, u kojoj su uspoređeni kahektični pacijenti s malignom bolestiti i Alzheimerovom bolesti, pokazuje kako je lipid-mobilizing factor bio prisutan samo u urinu onkoloških bolesnika (21), dok druga studija u kojoj su bili uspoređivani uzorci urina
onkoloških bolesnika sa i bez gubitka tjelesne mase pokazuje kako je LMF prisutan samo u pacijenata sa gubitkom tjelesne težine (22). LMF senzitizira stanice masnog tkiva za lipolitičke stimuluse preko povećanja koncentracije cikličkog AMP-a (23). Učinak LMF-a može se umanjiti primjenom eikosapentanoične kiseline koja direktno inhibira aktivnost adenilat ciklaze (23). LMF vjerojatno nije jedini faktor koji utječe na lipolizu u kaheksiji, neka istraživanja predlažu mehanizam tumor-inducirane nemogućnosti formiranja ili skladištenja masti u masnom tkivu (25), za taj je mehanizam odgovorni apoptozma masnih stanica (26,27).

Zajednički patofiziološki faktor razgradnje mišića je ATP-ubikvitin-proteasom put (28). Nekoliko proupalnih citokina, među kojima su IL-1 i TNF-α, potiču sintezu mRNA za ubikvitin (29). Na životinjskom modelu onkološke kaheksije uporabom inhibitora proteasoma MG132 uspješno je prekinuto gubljenje na težini na mišjim modelima, smanjila se mišićna atrofija, te su tretirani miševi imali bolju aktivnost i produljeno trajanje života od kontrole (30). Na žalost bortezomib, monoklonalno antitijelo koje inhibira ljudski proteasom, nije dovelo do povoljnih kliničkih učinaka u preliminarnim studijama (32).

Manjku energije i gubitku na težini u rakom izazvanoj kaheksiji također pridonose smanjen apetit i neadekvatna prehrana. Jedna studija pokazuje da je kalorijski unos smanjen za 300 kcal/dan u pacijenata s malignom bolesti koji su gubili na težini (8). Utjecaj kemoterapije na miris i okus hrane također doprinose smanjenom unosu i gubitku apetita (33-35). Iz druge se studije može vidjeti da pacijenti koji boluju od maligne bolesti i gube na težini zadržavaju isti prehrambeni ukus kao i prije bolesti, ali da svu hranu unose u manjim količinama (36).

Smanjen unos hranjivih tvari može biti povezan i sa mnogim nespecifičnim faktorima koji često prate maligne bolesti, a utječu na smanjenje unosa hrane ili smanjenje apsorpcije hranjivih tvari. U te faktore ubrajamo disfagiju, abdominalne bolove, abdominalnu distenziju,
ranu pojavu sitosti zbog organomegalije (hepatomegalija i splenomegalija) ili tumorske tvorbe u abdomenu, smanjeni motilitet crijeva i malapsorpciju zbog tumorske invazije crijeva ili resekcije (37).

Unatoč čestoj pojav anoreksije uz kaheksiju, ostali navedeni patofiziološki mehanizmi značajniji su uzrok gubitka tjelesne težine jer, za razliku od jednostavnog gladovanja, tjelesna se težina kod kaheksije ne može nadoknaditi agresivnim hranjenjem. U prilog sekundarnoj ulozi gladovanja kod gubitka tjelesne težine kahektičnih bolesnika ide i činjenica da bolesnici u gladovanju gube mišićnu masu tek kad su sve masne zalihe iserpljene (38).
Procjena kahektičnog stanja

Povjesno se kaheksijska najčešće definirala kao nevoljni gubitak tjelesne težine veći od 10% (39). Ta definicija može previdjeti pojavu kaheksije u pacijenata sa edemima i tumorima čija težina nadoknađuje gubitak tjelesne težine (40). 2007 godine kliničari i znanstvenici, istaknuti u istraživanju kaheksije, sastali su se na “Cachexia consensus conference”. Cilj te konferencije bio je revidirati definiciju kaheksije uzevši u obzir poznate patofiziološke mehanizme i unaprijediti dijagnostičke kriterije. Nova definicija kaheksije nakon “Cachexia consensus conference” glasi: “Kaheksija je složeni metabolički sindrom povezan s podležećom bolesti i karakteriziran gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitka mase masnog tkiva. Najočitije kliničko obilježje kaheksije je nevoljni gubitak tjelesne težine u odraslih (uzevši u obzir retenciju tekućine kod računanja gubitka na težini) ili zaostajanje u rastu kod pedijatrijskih pacijenata (ako su isključeni endokrini poremećaji). Anoreksija, upala, inzulinska rezistencija i povećana potrošnja proteina iz mišića često su povezani s kaheksijom. Kaheksija se razlikuje od gladovanja, gubitka mišićne mase povezanog s dobi, primarne depresije, malapsorpcije i hipertiroidizma, te je povezana sa povećanim morbiditetom (41).”

Uobičajano se kod kahektičnih pacijenata nalazi i smanjen unos nutrijenata ili anoreksija, sistemni upalni odgovor, smanjena mišićna snaga, i umor (40,42). Uzevši u obzir sve nabrojane faktore, predložena je pojednostavljena definicija za kahektični sindrom koja uključuje gubitak na težini sa ili bez gubitka masnog tkiva, te, kao dodatne kriterije (od kojih tri moraju biti prisutni za dijagnosticiranje kaheksije) smanjenu snagu mišića, smanjenu mišićnu masu, umor, anoreksiju i biokemijske nalaze (anemija, dokaz dugotrajne upale, sniženi albumin) (41).
Skupina istraživača je 2011. godine razvila definiciju i sustav klasiifikacije za kaheksiju povezana s malignim bolestima (40). Kriteriji iz 2011. godine bili su: gubitak više od 5% tjelesne mase ili gubitak više od 2% u pacijenata s BMI manjim od 20kg/m2 ili sarkopenija s gubitkom tjelesne mase većim od 2%. Ova grupa smatra da postoje tri stadija kaheksije: prekaheksija, kaheksija i refraktna kaheksija. Prekaheksija je stanje koje se može očitovati gubitkom tjelesne težine manjim od 5%, anoreksijom, te promjenom u metabolizu. Kaheksija podrazumijeva gubitak tjelesne težine veći od 5% ili gubitak tjelesne težine veći od 2% u pacijenata s BMI manjim od 20kg/m2 ili sarkopenijom, te značajno smanjen unos hrane i sistemnu upalu. Refraktna kaheksija uključuje sve karkateristike kaheksije uz prisutnost maligne bolesti sa prokataboličkim učinkom koja ne odgovara na onkološku terapiju i očekivano trajanje života manje je od 3 mjeseca. Pri kliničkoj procjeni kaheksije treba se procjeniti anoreksija ili smanjen unos hrane, katabolizam, potrošnja energetskih zaliha, mišićna masa i snaga, te funkciji i psihosocijalni utjecaj kaheksije na pacijenta (40). Danas se zbog manjka formalno odobrenih alata za procjenu navedenih statusnih parametara u procjeni kaheksije koriste alati za procjenu malnutricije.

Smjernice za procjenu kaheksije iz 2011. godine prihavatilo je “European Palliative Care Research Collaborative” koje kaheksiju definira kao multifaktorski sindrom karakteriziran kontinuiranim gubitkom mišićne mase (sa ili bez gubitka masne mase) koji se ne može u potpunosti obrnuti konvencionalnim metodama nutritivne potpore, te vodi u progresivni funkcijski poremećaj (43).

Navedene definicije kaheksije služe za određivanje isključnih parametara u kliničkim istraživanjima i nisu prikladne za kliničko procjenjivanje kahektičnih pacijenata.
Prema internacionalnom konsenzusu za kliničku procjenu kaheksijske predlaže se praćenje pet parametara: potrošnja energetskih zaliha (iz masti i mišića), mišićna snaga i masa, anoreksija ili smanjen unos hrane, promjene u biokemijskim nalazima vezane za stanje promjenjenog metabolizma (s naglaskom na kataboličke faktore) i učinke na psihososijalno zdravlje (40).

Klinički je najočitiji znak kaheksijske gubitak tjelesne težine na račun mišićne mase. U studiji koja je detaljno pratila gubitak tjelesne težine u 50 pacijenata sa različitim malignim bolestima zabilježen je gubitak tjelesne mase iz masnog i mišićnog tkiva, ali je gubitak tjelesne mase iz mišića bio puno značajniji nego gubitak masti (44). U biokemijskim nalazima možemo uočiti potvrdu patološkog stanja metabolizma kahektičnih bolesnika. Unatoč gubitku na tjelesnoj težini u nalazima su prisutne hiperglikemija i hipertrigliceridemija koje često prati pretjerani inzulinski odgovor na opterećenje glukozom (45). Uz hipertrigliceridemiju povišen je i VLDL te je smanjena aktivnost lipoprotein lipaze u masnom tkivu. Smatra se da je za metaboličke promjene odgovoran TNF-α jer je njegova koncentracija redovito povišena u pacijenata sa kaheksijom i malignom bolesti, a u prilog teoriji da je on glavni medijator kahektične metaboličke promjene govore i neka istraživanja koja nalaze povišene koncentracije TNF-α u šećernoj bolesti tipa 2 (46-49). U plazmi su često povišene koncentracije aminokiselina, razlog tome je pojačana rabdomioliza i smanjen ulazak aminokiselina u mišiće zbog inzulinske rezistencije (50).

Pri kliničkoj procjeni kaheksijske ne smijemo zaboraviti niti znakove narušenog psihososijalnog stanja pacijenta jer kaheksija često teško pogada pacijentovo psihičko zdravlje i značajno utječe na stanje u njegovoj socijalnoj okolini (51-53).

Za procjenu kaheksijske važno je pažljivo uzeti anamnezu, posebnu pažnju poklanjajući znakovima anoreksije ili smanjene sposobnosti za uzimanje hrane. Potom je važno napraviti
mjerenje potkožnog nabora (za procjenu gubitka masti), palpaciju mišića koje kaheksija najprije pogđa (mišići temporalne regije, deltoidni mišići, kvadricepsi) za procjenu potrošene mišićne mase, te palpaciju abdomena i donjih ekstremiteta kako bi se utvrdilo postojanje edema ili ascitesa. Najčešće se za praćenje kaheksije ipak koristi serijsko mjerenje tjelesne težine jer je brže i jednostavnije od kompletnog pregleda, a s pregledom dobro korelira (40).

Praćenje tjelesne težine nekada može zavarati kliničara pri procjeni kaheksije u pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom. Novija istraživanja su pokazala da je dobar prognostički faktor smanjenje denziteta mišićnog tkiva na slikama kompjuterizirane tomografije. Smanjen broj Hounsfieldovih jedinica mišićnog tkiva pokazao se kao pouzdan negativan prognostički faktor čak i u pretilih pacijenata (54-56).

Prvi korak prema razvijanju službenih dijagnostičkih kriterija za onkološku kaheksiju poduzeli su neki članovi međunarodne konsenzus grupe. Oni su predložili stupnjevanje kaheksije u 5 stupnjeva (0-4) bazirano na setu podataka antropometrijskih mjerenja suvremene populacije, te su kao neovisne faktore uzeli postotak i zgubljene tjelesne težine i BMI (57).

Stupanj 0: Pacijenti sa stabilnom tjelesnom težinom (gubitak na težini ±2,4%) sa BMI≥25.0kg/m², medijan preživljavanja 29 mjeseci

Stupanj 1: Pacijenti s BMI od 20-25kg/m² i gubitkom na težini ≤2,4% ili BMI≥28 kg/m² i gubitkom na težini 2,5-6%, medijan preživljavanja 14,6 mjeseci

Stupanj 2: Pacijenti s BMI 20-28kg/m² i gubitkom na težini <6% ili BMI≥28kg/m² i gubitkom na težini 6-11%, medijan preživnjavanja 10,8 mjeseci
Stupanj 3: Pacijenti s BMI 20-28kg/m² i gubitkom na težini 6-11% ili BMI 22 -28kg/m² i gubitkom na težini 11-15% ili BMI≥28kg/m² i gubitak na težini>15%, medijan preživljavanja 7,6 mjeseci

Stupanj 4: BMI≤20kg/m² i gubitak na težini 6-11% ili BMI≤22kg/m² i gubitak na težini 11-15% ili BMI≤28kg/m² i gubitak na težini >15%, medijan preživljavanja 4,3 mjeseca

Praćenje gubitka tjelesne težine i kaheksije važno je zbog prognoze bolesti. U “National Hospice Study of terminal cancer” pojava anoreksije, gubitka na težini, kserostomije i disfagije bili su prediktivni factori za smanjeno preživljenje (58). U retrospektivnom pregledu 3041 kliničkog protokola pacijenata sa malignim bolestima koji je provela “Eastern Cooperative Oncology Group” gubitak na težini veći od 5% premorbidne težine prije početka kemoterapije povezan je sa ranijim smrtnim ishodom. Gubitak na težini je pokazan kao loš prediktivni faktor neovisno o stadiju bolesti, histologiji tumora i statusu pacijenta (59). Zanimljiva je i jedna retrospektivna studija koja je, prateći obdukcije onkoloških bolesnika, pokazala da njih 1% umire isključivo od kaheksije (60).
Farmakološka terapija kaheksije

Kaheksija je stanje okarakterizirano patološkim promjenama metabolizma i povećane potrošnje mišićnih proteina, pa se terapija koncentrira oko nutritivne potpore, antiemetika, lijekova koji stimuliraju apetit i anaboličkih lijekova. Na žalost za sada nema uvjerljivih dokaza da nutritivna potpora, povećanje apetita i porast tjelesne težine utječu na metaboličke učinke kaheksije i očekivano trajanje života (61,62).

Stimulatori apetita

U stimulatore apetita spadaju kortikosteroidi, analozi progesterona, kanabinoidi i antagonisti serotoninina.

Kortikosteroidi su prije bili prva linija terapije za tretiranje onkološke kaheksije. U studijama sa placebo kontrolom pokazala se učinkovitost deksametazona, prednizolona i metilprednizolona u olakšavanju simptoma kaheksije i povećanju apetita. Iako su kortikosteroidi uspješno povećavali apetit te vraćali pacijentima osjećaj premorbidnog blagostanja, nisu utjecali na povećanje tjelesne težine. Trajanje povoljnog učinka na apetit često je bilo kratko, a dugotrajna kortikosteroidna terapija sa sobom nosi i brojne nuspojave među kojima je kortikosteroidna miopatija koja uz kahektičnu rabdomiolizu i dodatno narušava stanje pacijenta. Kortikosteroidi se danas koriste kao kratkotrajna terapija za poboljšanje apetita, preporučena doza deksametazona je 4mg/dan (63-65).

Kontrolirane randomizirane studije i meta-analiza Cochrane baze podataka dokazali su učinkovitost megestrol acetata i medroksiprogestorn acetata (progesteronskih analoga) kao superiornu opciju ostalim terapijskim opcijama za liječenje kaheksije po apetitu ili smanjenoj toksičnosti. Cochrane meta-analiza pokazala je kako 1 od 4 pacijenta s uznepredoalim
stadijem maligne bolesti ima povećan apetit, a 1 od 12 dobiva na težini ako su liječeni megestrol acetatom. Nuspojave primjene progesteronskih ANALOGRIH su pojava blagih edema, povećan rizik pojave tromboembolije (pogotovo u pacijenata koji su u isto vrijeme tretirani kemoterapeuticom), mogu izazvati supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, te u muškaraca mogu izazvati supresiju gonadalne endokrine osi (66-70). U jednoj studiji 475 pacijenata bilo je randomizirano u 3 skupine, prva je skupina liječena deksametazonom (4mg/dan), druga megestrol acetatom (800mg/dan), a treća fluoksimestronom (20mg/dan).

Megestrol acetat i deksametazon pokazali su podjednake učinke na apetit i povećanje tjelesne težine, te su se pokazali boljima od fluoksimestrona. Razlika između megestrol acetata i deksametazona bila je u značajno većem broju nuspojava pri primjeni deksametazona u vidu miopatije, kušingoidnih tjelesnih promjena i peptične bolesti želuca. Nuspojave primjene deksametazona često su dovodile do prekida uzimanja terapije (71). Preporučena doza megestrol acetata je od 480-800mg/dan. Studije su pokazale da doze više od 800mg/dan povećavaju učestalost nuspojava, a ne djeluju povoljno na tjelesnu težinu, dok doze niže od 480mg/dan imaju značajno manji učinak na dobivanje tjelesne težine (66,72-75).

Trenutno se ne preporuča uporaba sintentskih kanabinoida, pušenje ili inhalacija preparata marihuane u liječenju onkološke kaheksije. Studije su pokazale da, iako postoji značajna učinkovitost kanabinoidnih preparata za liječenje kaheksije kod pacijenata s HIVom ili tuberkulozom, kanabinoidi nisu pokazali povoljan učinak u liječenju onkološke kaheksije. Učinak samog megestrol acetata u usporedbi sa kombinacijom dronabiola i megestrol acetata nije bio različit (76-78). Za inhalaciju preparata marihuane ili pušenje listova marihuane nisam našao nikakvih podataka.
Što se tiče antagonista serotonininskih receptora jedna je studija dokazala da ciproheptadin u dozi od 24mg/dan (tri doze od 8mg) uspoređen s placebom blago stimulira apetit, ali da nema nikakav učinak na porast tjelesne težine (79). Značajan učinak ciproheptadina na apetit i tjelesnu težinu uočen je u pacijenata s karcinoidnim sindromom gdje direktno antagonistički djeluje na povišen serumski serotonin (80).

**Anabolički lijekovi**

U anaboličke lijekove spadaju anabolički steroidi, modulatori androgenih receptora, hormon rasta i analozi grelina.

Moguće je da ova skupina lijekova više utječe na povećanje mišićne mase nego ukupne mase, štoviše androgeni potiču potrošnju masnog tkiva. U već spomenutoj studiji sa fuoksimestronom, deksametazonom i megestrol acetatom dokazana je značajna prednost kortikosteroida i progesteronskih analoga glede apetita i porasta tjelesne težine (71). U jednoj randomiziranoj studiji 2008. godine 155 pacijenata na kemoterapiji tretirano je oksandrolonom (20mg/dan u dvije doze) ili megestrol acetatom (800mg/dan) kroz 12 tjedana. Cilj studije bio je usporediti učinak lijekova na mišićnu masu pacijenata i ukupnu tjelesnu težinu. Pokazan je povoljan učinak oksandrolona na mišićnu masu u odnosu na megestrol acetat, ali je taj učinak nestao nakon perioda ispiranja od 4 tjedna nakon 12 tjedana uzimanja terapije. Bolji učinak na ukupnu tjelesnu težinu imali su pacijenti koji su primali megestrol acetat, dok su pacijenti na oksandrolonu unatoč povećanju mišićne mase ipak u prosjeku imali gubitak ukupne tjelesne težine. Od prilike 50% više pacijenata na oksandrolonu je prekinulo uzimanje terapije tokom istraživanja što govori u prilog slabijoj učinkovitosti (81).

Učinkovitost selektivnog modulatora androgenih receptora, enobosarma, ispitana je u jednoj placebo-kontroliranoj studiji. Studija je uključivala 159 pacijenata s gubitkom na težini zbog
maligne bolesti, pacijenti liječeni enobosarmom su pokazali statistički značajan porast tjelesne težine u odnosu na placebo, ali razlike u mišićnoj masi nisu bile statistički značajne (82).

Hormon rasta je na životinjskim modelima potaknuo mobilizaciju proteina (uz restrikciju unosa) iz tumorskog tkiva u mišićno tkivo, te čak smanjio tumorsku masu (89). U ljudi je primjena rekombiniranog hormona rasta u terminalno bolesnih odraslih pacijenata rezultirala višom stopom smrtnosti. Smatra se da preusmjeravanje energije i amino kiselinu u mišiće slabi akutnu fazu upalnog odgovora i sveukupni obrambeni kapacitet organizma, što potom uzrokuje smrtni ishod (84,85).

Grelin je prirodni neuropeptid kojeg luče stanice gastrointestinalnog trakta. Veže se i agonistički djeluje na GSH-R i tako indirektno povećava otpuštanje i koncentraciju hormona rasta. Preliminary studije pokazale su kako je uporaba grelina ne povećava stopu smrtnosti terminalno bolesnih pacijenata (86,87). U dvije kliničke studije (faza III) ROMANA 1, ROMANA 2 i sigurnosna ekstenzija ROMANA 3 pacijenti sa nesitnostaničnim karcinomom pluća randomizirani su u skupine koje su primale placebo ili anamorelin (oralni grelinski mimetik, 100mg/dan) zajedno s kemoterapijom. U sva tri istraživanja pacijenti na anamorelinu imali su značajno poboljšanje simptoma anoreksije i kaheksije, zabilježen je umjeren, ali statistički značajan porast tjelesne težine i mišićne mase (88-93). Meta-analiza provedena na ova dva istraživanja i pet kliničkih istraživanja faze II utvrdila je povoljan učinak anamorelina u dozama od 50-100mg/dan na smanjenje simptoma anoreksije i kaheksije i povećanje ukupne tjelesne težine i mišićne mase. Na žalost anamorelin ne utječe na očekivano trajanje života niti mišićnu snagu. Meta-analiza nije našla značajne razlike u vrsti i pojavnosti nuspojava između grupe na placebo i anamorelinu (94).
**Inhibitori citokina i metabolički inhibitori**

Ovdje spadaju eikosapentanoična kiselina, lijekovi protiv TNF-α, talidomid i hidrazin sulfat.

Eikosapentanoična kiselina je omega-3 masna kiselina koja se može naći u ribljem ulju. Studije *in vitro* pokazuju da eikosapentanoična kiselina umanjuje stimulaciju aktivnosti adenilat ciklaze i lipolizu stimuliranu tumorskim LMFom (95). Moguće je da eikosapentanoična kiselina također suprimira produkciju IL-6 u pacijenata s karcinomom gušterače i kaheksijom (96). Učinkovitost eikosapentanoične kiseline ispitana je u više randomiziranih studija bez dosljednih dokaza o učinkovitosti, *Cochrane* meta-analiza zaključila je da dosadašnji podaci nisu dovoljni kako bi se dokazala superiornost eikosapentanoične kiseline nad placeboom (97-106).

*In vitro* istraživanja patofiziologije kaheksije ukazuju na to da je glavni uzročnik potrošnje mišićne mase i energije kronična upala, stoga bi bilo logično zaključiti da inhibicijom mediatora upale povoljno djelujemo na simptome kaheksije. Na žalost, male studije s placebo kontrolom koje su ispitivale monoklonalna antitjela protiv TNF-α (infliximab i etanercept) ili pentoksifilin (metilksantinski derivat koji inhibira produkciju TNF-α u T-limfocitima) nisu pokazale pozitivan učinak na apetit ili tjelesnu težinu (107-111). Talidomid, moćan inhibitor proizvodnje TNF-α, povezan je s povećanjem tjelesne težine u pacijenata koji boluju od HIVa ili tuberkuloze. Mala studija s placebo kontrolom pokazuje skromnu korist talidomida u održavanju tjelesne težine (112). Pregled *Cochrane* baze radova koji istražuju učinak talidomida u onkološkoj kaheksiji kaže kako nema dovoljno dokaza za ili protiv uporabe (113).

Hidrazin sulfat je inhibitor fosfoenolpiruvat kinaze, enzima uključenog u gluconeogenezu. Tri studije sa placebo kontrolom nisu uspjele dokazati učinkovitost hidrazin sulfata u pacijenata.

**Ostale skupine lijekova**

U ostale skupine lijekova spadaju inzulin, melatonin, mirtazapin i metoklopramid. Navedeni su lijekovi trenutno u različitim fazama istraživanja i ne preporuča se terapijska primjena niti jednog od njih u liječenju onkološke kaheksije.

U jednoj su studiji istraživači procjenjivali učinak malih doza inzulina (0,11 jedinica/kg/dan) na pacijente s uznapredovalom stadijem maligne bolesti. Inzulin je uzrokovao suptilan učinak na razne metaboličke parametre i preživljenje pacijenata. U ovoj studiji nije zabilježen učinak inzulina na rast tumora (118).

Prva indikacija za uporabu melatolina je korekcija cirkadijarnog ritma. Podaci patofiziološke studije kaheksije iz 2000. godine pokazuju da melatonin snižava koncentracije TNF-α (85). U jednoj studiji uspoređene su skupine pacijenata od kojih je jedna skupina primala samo suportivnu terapiju dok su pacijenti u drugoj skupini uz suportivnu terapiju primali i melatonin (20mg po noći kroz tri mjeseca). Iako nije bilo značajne razlike između skupina u unosu hrane, gubitak na težini je bio značajno manji u grupi s melatoninom (119). Druga je studija na 70 randomiziranih pacijenata sa uznapredovalim nesitnostaničnim karcinomom pluća proučavala djelovanje melatolina uz kemoterapiju. Obje su skupine pacijenata tretirane cisplatinom i etoposidom, a pola ih je primalo i melatonin uz kemoterapiju. Stupanj i pojavnost kaheksije u skupini koja je primala melatonin bili su značajno manji, te je također pojavnost mijelosupresije i neuropatije bila značajno manja u skupini tretiranoj melatoninom. Skupina koja je primala melatonin imala je i statistički značajno produženje očekivanog
trajanja života (120). Ovi rezultati nisu ponovljeni u kasnijim studijama na pacijentima s malignim bolestima gastrointestinalnog sustava (121).

Nuspojava tricikličkih antidepresiva pri standardnim dozama je porast tjelesne težine i povećan unos hrane. Podaci jedne studije u kojoj se proučavao učinak mirtazapina (tetracikličkog antidepresiva) na tjelesnu težinu kod nedepresivnih onkoloških pacijenata upućuju na njegovu potencijalnu korist u liječenju kahektičnih pacijenata. Pacijenti su kroz 8 tjedana primali 15 do 30mg mirtazapina dnevno, 4 od 17 uključenih pacijenata dobilo je više od jednog kilograma, a 24% je prijavilo poboljšanje apetita (122). Povoljni rezultat ove studije svakako je poticaj za provođenje ozbiljnijih randomiziranih head to head ili placebo kontrola studija.

Metoklopramid povećava motilitet gastrointestinalnog sustava i ubrza promet hrane kroz želudac te na taj način smanjuje mučninu i povećava apetit. U placebo-kontroliranoj studiji metoklopramid je uzrokovao značajno smanjenje mučnine i povećanje apetita, no nažalost nije bilo značajne razlike u tjelesnoj težini (123).

**Kombinirana terapija**

Trenutna uloga kombinirane terapije u liječenju kaheksije još uvijek je nejasna, razlog tome je nedostatak istraživanja i znanstvenih dokaza.

Iz *head to head* studije koja je ispitivala razliku učinka na apetit monoterapije megestrol acetatom i kombinirane terapije megestrol acetata s olanzapinom može se vidjeti statistički značajna superiornost kombinirane terapije (124).
Ibuprofen u kombinaciji s megestrol acetatom daje bolje rezultate pri održavanju tjelesne težine od monoterapije megestrol acetatom (125).

U jednoj je studiji kombinacija megestrol acetata, suplemenata karnitina, celekoksiba i antioksidansa uspoređena sa monoterapijom megestrol acetatom kod pacijentica sa ginekološkim tumorima. Pacijentice koje su primile kombiniranu terapiju imale su značajno povećanje mišićne mase, smanjenu potrošnju energije bazalnog metabolizma te poboljšanje u kvaliteti života (126).

Farmakoekonomska analiza

Iz pregleda terapijskih opcija za liječenje kaheksije jedine dovoljno istražene i preporučene opcije su progesteronski analozi i deksametazon. Monoterapije koje iz navedenih studija pokazuju jednak učinak analozima progesterona su anamorelin i mirtazapin. Anamorelin još nije komercijalno dostupan, tako da je jedina alternativna opcija mirtazapin koji se može off label propisivati za liječenje onkološke kaheksije. Poboljšanje apetita i povećanje tjelesne težine pacijenata tretiranih megestrol acetatom i deksametazonom gotovo je jednako onom koje je zabilježeno u studiji sa mirtazapinom, iznosi 25%. Derivati progesterona, deksametazon i mirtazapin ne utječu na očekivano trajanje života, terapija se protiv kaheksije propisuje do izlječenja ili doživotno, te bi s toga bilo razumno u toj indikaciji koristiti najpovoljniji lijek. Uz farmakoekonomsku analizu ovih lijekova približno jednakih učinaka priložit ću i razinu dokaza za propisivanje navedenih lijekova u liječenju onkološke kaheksije.

Tablica 1: Farmakoekonomska analiza

<table>
<thead>
<tr>
<th>Komercijalno ime lijeka/generičko ime</th>
<th>Cijena indicirane dnevne doze (najniža indicirana dnevna doza)</th>
<th>Razina dokaza</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Megace/megestrolum</td>
<td>32,45kn (480mg)</td>
<td>1A</td>
</tr>
<tr>
<td>Deksametazon krka/dexamethasonum</td>
<td>4,47kn (4mg)</td>
<td>1A</td>
</tr>
<tr>
<td>Calixta/mirtazapinum</td>
<td>0,71kn (15mg)</td>
<td>2C</td>
</tr>
</tbody>
</table>

U tablici 1. vidi se značajna razlika u cijeni lijekova podjednakog učinka. Preferiranje megestrol acetata ispred deksametazona opravdano je zbog teških nuspojava dugotrajne primjene kortikosteroida koje su navedene ranije. Razlika u cijeni od 45 puta između megestrol acetata i mirtazapina prilično je ekonomski značajna, te bi bilo isplativo provesti dodatna placebo–kontrola ili *head to head* istraživanja na mirtazapinu.
Zaključci

Iz pregledanih radova o patofiziologiji, kliničkoj procjeni i terapiji onkološke kaheksije mogu zaključiti da je to problem od velike medicinske važnosti u kojem postoji puno prostora za istraživanje i napredak.

Pregledom alternativnih terapijskih opcija, čini se da su opcije za liječenje onkološke kaheksije znatno uže nego opcije za liječenje kaheksije uzrokovane infekcijama ili drugim kroničnim bolestima.

Lijekovi koji se danas koriste u liječenju onkološke kaheksije su analozi progesterona i kortikosteroidi, obje skupine lijekova imaju sličan učinak na apetit i tjelesnu težinu, ali mogu uzrokovati i teške nuspojave.

Jedini obećavajući alternativni monoterapeutici su mirtazapin i anamorelin. Studije treće faze na anamorelinu ne pokazuju bolji učinak na očekivano trajanje života i druge parametre onkološke kaheksije od ostalih terapijskih opcija, ali se može naslutiti manja incidencija opasnih nuspojava koje se pojavljuju uz primjenu megestrol acetata i deksametazona.

Mirtazapin je stari lijek koji je slabo istražen u ovoj indikaciji. Smatram da bi bilo povoljno provesti više istraživanja koja bi proučavala utjecaj mirtazapina na apetit i porast tjelesne težine u pacijenata s onkološkom kaheksijom jer bi, u slučaju da se dokaže korist, bio farmakoekonomski najpovoljnja terapijska opcija.

Budućnost terapije onkološke kaheksije leži u kombiniranoj terapiji jer je kaheksija patofiziološki vrlo složeno zbivanje i neke studije daju naslutiti kako se puno bolji rezultati mogu postići kombinacijama lijekova.
Zahvale

Zahvaljujem je mentoru, prof. dr. sc. Robertu Likiću na pruženoj prilici za izradu ovog rada i pomoći pri pisanju istog.

Zahvaljujem se obitelji i prijateljima koji su me podržavali za vrijeme studiranja i pisanja rada.
Literatura

43. EPCRC Clinical Practice Guidelines on cancer cachexia dostupne online na: http://www.epcrc.org/publication_listfiles.php?id=mWdBCMi5eXViNFk7Gnq


81. Lasser GJ, Case D, Ottery F, et al. A phase III randomized study comparing the effects of oxandrol one (Ox) and megestrol acetate (Meg9 on lean body mass (LBM), weight (wt), and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2008; 20:567.


Životopis
097 7157 486
trpimirmatokovic@gmail.com

Edukacija
OŠ “Rudeš” 1999.-2000. godine
OŠ “Bukovac” 2000.-2007. godine
V. gimnazija, Zagreb 2007.-2011. godine

Osobne vještine
Materinski jezik: Hrvatski
Ostali jezici: Engleski (B2)
Digitalne vještine: dobro vladam Microsoft Officeom, imam iskustva u vođenju internetskih stranica
Vozačka dozvola B kategorije

Dodatne informacije
2012.-2018. godine aktivni član EMSA-e Zagreb i SSHLZ-a
2017.-2018. godine sam obnašao funkciju predsjednika SSHLZ-a i podpredsjednika za vanjske poslove EMSAe Zagreb
Od 2012.-2018. godine sudjelovao sam u organizaciji studentskog kongresa “ZIMS”
2017. godine sam vodio organizacijski odbor studentskog kongresa “ZIMS”
Za sudjelovanje u projektu “Medicinari Velikog Srca” primio sam 2018. godine Rektorovu nagradu
Sudjelovao sam i u organizaciji projekata: “Bolnica za medvjediće” i “Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine”