Uvodnik
Leading article

HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU EIKOZAPENTAENSKE KISELINE I MEGESTROL-ACETATA U SINDROMU TUMORSKE KAHEKSIJE*

CROATIAN GUIDELINESS FOR USE OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND MEGESTROL ACETATE IN CANCER CACHEXIA SYNDROME*

ŽELJKO KRZNARIĆ, ANTONIO JURETIĆ, MIRKO ŠAMIJA, RENATA DOBRILA DINTINJANA, EDUARD VRDOLJAK, MIROSLAV SAMARŽIJA, SANJA KOLAČEK, DAMIR VRBANEC, DRAGO PRGOMET, MIRKO IVKIĆ, MARKO ZELIĆ**

Deskriptori: Kaheksija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Anoreksija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Eikozapentaenska kiselina – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Megestrol acetat – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Tumori – komplikacije; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Kod velikog broja onkoloških bolesnika već pri postavljanju dijagnoze uočavamo značajan gubitak tjelesne mase, masnog tkiva, a osobito proteina uz naglašenu upalnu aktivnost. Takvo tjelesno propadanje u onkoloških bolesnika nazivamo sindromom tumorske kaheksije, uz često prisutnu anoreksiju. Tumorska kaheksija značajno utječe na proces liječenja bolesnika i stopu preživljenja. Standardnom nutritivnom potporom nije moguće zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske anoreksije i kaheksije. U segmentu kliničke prehrane unatrag nekoliko godina osobito se propituje svrhovitost primjene eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata (MA) u liječenju onkoloških bolesnika. Radna skupina koju su činili stručnjaci iz različitih područja kliničke medicine sastavila je Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u liječenju tumorske kaheksije. Izrada smjernica temelji se na dokazima iz relevantne medicinske literature. Zaključeno je da je primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom eikozapentaenske kiseline u trajanju od 8 tjedana poželjna terapijska kombinacija u bolesnika s izraženom tumorskom anoreksijom i kaheksijom.

Descriptors: Cachexia – etiology, physiopathology, drug therapy; Anorexia – etiology, physiopathology, drug therapy; Eicosapentaenoic acid – therapeutic use, administration and dosage; Megestrol acetate – therapeutic use, administration and dosage; Neoplasms – complications; Practice guidelines; Croatia

Summary. Among many oncological patients we can notice a substantial loss of body weight, fat and proteins with significant proinflammatory activity at the time of diagnosis. This wasting condition is well known as cancer cachexia syndrome. Anorexia is important part of this syndrome. Because cancer cachexia reduces tumor response to treatment and it is an indicator of poor prognosis, we need to start correcting these nutritional deficits at once. In the presence of cancer cachexia it is extremely difficult to achieve protein anabolism and stop the body wasting by standard nutritional formulas only. During the last few years, the use of eicosapentaenoic acid (EPA) and megestrol acetate (MA) as anticahectic agents has been tested. These guidelines are intended to give evidence-based recommendations for the use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome. These guidelines have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians. Based on relevant literature, we have concluded that the use of metabolic modulators such as eicosapentaenoic acid and megestrol acetate for 8 weeks may help to improve nutritional status in cachectic patients.

Liječ Vjesn 2007;129:381–386

Gubitak tjelesne mase te nezaustavljivo tjelesno propadanje važan su problem koji nastaje u više od polovice bolesnika sa zloćudnim novotvorinama.[1,2] Tumorska kaheksija, a češće sindrom anoreksije-kaheksije, pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji.[3,4] Radi se o promjenama metabolizma uz naglašenu upalnu aktivnost koje su uzrokovane brojnim čimbenicima i čija patofiziologija ni danas nije potpuno razjašnjena.

Iz kliničke prakse dobro je znan nepovoljan učinak anoreksije i kaheksije na liječenje i prognozu bolesnika koji boluju od zloćudnih novotvorina.[5] Nepobitna je činjenica da standardna nutritivna potpora, pa čak ni standardna enteralna i parenteralna prehrana ne mogu na zadovoljavajući način zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a, Hrvatskoga onkološkog društva HLZ-a i Hrvatskoga društva za internističku onkologiju HLZ-a. / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Society of Oncology, Croatian Society of Medical Oncology, Croatian Medical Association

** **KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; doc. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.); **Klinika za tumore, Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Šamija, dr. med.) **KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; mr. sc. Marko Zelić, dr. med.), **KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb** (doc. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.), **KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Mirko Ivkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 20. siječnja 2008.

kaheksije. Stoga je nužno propitivanje primjene farmakološki aktivnih tvari kao što su eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat u usporavanju nepovoljnih zbivanja u sindromu anoreksije-kaheksije.[6,7]

Svjesni problema anoreksije i kaheksije u populaciji onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj te uvelike nekonzistentnog pristupa liječenju s gledišta nutritivne potporne terapije autori su uz potporu stručnih društava Zbora liječnika Hrvatske (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu, Hrvatsko onkološko društvo i Hrvatsko društvo za internističku onkologiju), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo. Radna verzija smjernica predstavljena je 5. listopada 2006. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom kolovoza 2007. godine, uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine pristiglih e-poštom.

Cilj rada

Iako uvelike zanemarena u standardnom liječenju onkoloških bolesnika, nutritivna potpora neupitno je važan dio terapijskog spektra i može značajno utjecati na tijek i konačni ishod liječenja.[8] U situaciji skučenosti materijalnih resursa nametnula se potreba za pokušajem standardiziranja pojedinih terapijskih opcija u liječenju sindroma tumorske kaheksije.

Unatrag nekoliko godina osobito je učestala primjena lijekova s farmakološkim učincima na procese anoreksije i kaheksije. Neki od njih znatno stimuliraju apetit, a drugi pokazuju važne učinke na razini citokina, smanjujući produkciju proinflamatornih citokina i drugih medijatora koji stimuliraju katabolizam.[8] U prvom redu nužno je propitati ulogu i mjesto primjene megestrol-acetata (MA) i eikozapentaenske kiseline (EPA) u liječenju onkoloških bolesnika. Izrada smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata učinila se stoga logičnim iskorakom.

Način rada

Tijekom 2006. godine u organizaciji Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu terapije sindroma tumorske kaheksije. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 5. listopada 2006. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog onkološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Split, KB Sestara milosrdnica, KB Jordanovac i Bolnice za dječje bolesti Zagreb. Nakon detaljnog uvida u hrvatsku medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za primjenu EPA-e i MA u liječenju onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj.

Tijekom kolovoza 2007. godine, u jeku priprema za publiciranje smjernica, još jednom su kontaktirani svi članovi tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sindrom anoreksije-kaheksije

Korijen riječi kaheksija dolazi od grčke riječi *kakos* koja označava loš ili zao događaj, a *hexis* označava stanje.[9] Upravo to i jest srž značenja tumorske kaheksije: pothranjenost ili loše nutritivno stanje, kontinuirano i nezaustavljivo tjelesno propadanje te loša prognoza liječenja bolesnika u kojih je sindrom tumorske kaheksije prisutan.[5] Anoreksija često prethodi ili prati kaheksiju pa sam sindrom najčešće nazivamo sindrom tumorske anoreksije i kaheksije. Do nastanka sindroma dolazi zbog smanjenog apetita i unosa hrane (anoreksije) i povećane potrošnje tjelesnih zaliha, osobito proteina (kaheksije), a prisutan je u velikom postotku bolesnika s različitim zloćudnim tumorima.[10] Gubitak tjelesne mase te gubitak masti i skeletne muskulature najuočljivije su kliničke manifestacije sindroma anoreksije-kaheksije.[11] Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela prikazana je na tablici 1, prilagođeno prema Lavianu i sur.[12] Sindromom anoreksije i kaheksije osobito je ugrožena skupina bolesnika koja boluje od različitih karcinoma probavnog sustava i karcinoma pluća.[13–15] Razlozi nastanka kaheksije su primjerice: smanjen unos hrane zbog smanjenog apetita i osjećaja ranije sitosti uzrokovanog izravnim ili neizravnim utjecajem proupalnih citokina na hipotalamus, mučnine (zbog promjena u organizmu uzrokovanih tumorom ili antitumorske terapije), mehaničke opstrukcije ili oštećenja probavnog sustava (tumorom ili stanjem nakon kemoterapije, radioterapije ili kirurškog liječenja). Bol je čest problem koji znatno utječe na smanjenje unosa hrane.[16] Osim poremećaja unosa, često su prisutni i poremećaji apsorpcije hrane.

Tablica 1. *Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela*[12]

Table 1. *Loss of body weight in patients with different malignant tumors*[12]

Sijelo karcinoma /Cancer site	Incidencija gubitka tjelesne mase (%) Body weight loss incidence (%)
Gušterača/Pancreas	83
Želudac/Stomach	83
Jednjak/Esophagus	79
Glava i vrat/Head and Neck	72
Kolon i rektum/Colon and rectum	55–60
Pluća/Lungs	50–66
Prostata/Prostate	56
Dojka/Breast	10–35
Onkološki bolesnici općenito /Oncological patients in general	63

Danas je neupitna činjenica da je kaheksija za razliku od običnoga gladovanja proinflamatorno zbivanje.[4,17] Kaheksija dovodi do nastanka hipoalbuminemije i astenije, koje uz anemiju ograničavaju tjelesnu aktivnost bolesnika i smanjuju sintezu proteina. Imunosupresija je samo dio nepovoljnih događaja u ovom sindromu.[18]

Kaheksija je uzrokovana brojnim metaboličkim promjenama posredovanim proinflamatornim citokinima.[19,20] Medijatori povezani s nastankom kaheksije jesu: čimbenik tumorske nekroze α (TNF-α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon γ (IFN-Y), a izlučuju ih mononuklearne stanice bolesnika. Važnu ulogu u razvoju kaheksije imaju molekule podrijetlom iz tumorskih stanica kao što su činitelj mobilizacije lipida (LMF) i činitelj indukcije proteolize (PIF). Činitelj mobilizacije lipida stimulira hidrolizu triglicerida u masnom tkivu. Činitelj indukcije proteolize aktivira NF κB i STAT3 koji stimuliraju sintezu IL-6, IL-8, potiče ATP-ubikvintinski proteolitički put koji je najvažniji čimbenik razgradnje mišićne mase, stimulira sintezu proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) i smanjuje sintezu ostalih proteina u jetri.

Aktivnost citokina na različite načine mijenja metaboličke putove ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Metabo-

lički poremećaji u kaheksiji uzrokuju velik gubitak masnog tkiva, a osobito mišićnog tkiva (čak do 80% svih tjelesnih zaliha). U sindromu tumorske kaheksije povećana je glukoneogeneza iz aminokiselina te iz laktata i glicerola. Aktiviran je Corijev ciklus, povećano je nastajanje i recikliranje glukoze, a inzulinska rezistencija velik je problem. I metabolizam lipida značajno je promijenjen. Povećana je lipoliza, povećan je obrtaj glicerola i masnih kiselina, oksidacija lipida neinhibiranih glukozom, smanjena je lipogeneza, kao i aktivnost lipoprotein lipaze. Nestalan je porast plazmatskih razina neesencijalnih masnih kiselina, kao i porast plazmatskih razina lipida. Promjene metabolizma bjelančevina od životnog su značenja u sindromu tumorske kaheksije. Povećani su mišićni katabolizam bjelančevina, ukupni obrtaj bjelančevina i jetrena sinteza bjelančevina, a smanjena mišićna sinteza bjelančevina.

Također je u dijela bolesnika utvrđeno povećanje bazalnog metabolizma za oko 100 do 300 kcal na dan, ovisno o vrsti tumora, a što može rezultirati gubitkom do kilograma tjelesne težine na mjesec.[21] Promjene bazalnog metabolizma nisu istovrsne tako da nalazimo stanja kod kojih je bazalni metabolizam normalan ili smanjen, ali to ne utječe značajnije na zaustavljanje tjelesnog propadanja.

Procjena stanja uhranjenosti

Oko 30% hospitaliziranih bolesnika je pothranjeno, a kod većine njih pothranjenost se tijekom boravka u bolnici pogorša.[22] Status bolesnika može se procijeniti s pomoću brzih probirnih (*screening)* metoda ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti.[23] Primjer brze probirne metode je NRS-2002, koju preporučuje Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN).[24] Ova je metoda korisna za procjenu statusa bolesnika pri primitku u bolnicu. Osim brze detekcije nutritivno ugroženih osoba ta metoda omogućuje i procjene mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o popratnim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla utvrditi.[25]

Detaljniju procjenu stanja uhranjenosti provodi educirani kliničar, pri čemu se u obzir uzimaju anamnestički podaci, klinički pregled, laboratorijski nalazi, antropometrijska mjerenja te mjerenja bazalnog metabolizma i sastava tijela. Pri pregledu bolesnika moguće je procijeniti njegovo opće stanje, izmjeriti mu tjelesnu težinu i visinu, grubu mišićnu snagu, pokretljivost i stanje hidracije. Ipak, procjena nutritivnog statusa u kliničkoj se praksi najčešće temelji na mjerenju tjelesne mase i izračunu indeksa tjelesne mase (BMI). Ako spontani, nevoljni gubitak tjelesne težine u onkološkog bolesnika u zadnjih 6 mjeseci iznosi više od 5% tjelesne mase, treba sumnjati na tumorsku kaheksiju.

Od laboratorijskih testova korisno je određivanje upalnih parametara te elektrolita u serumu (uključujući magnezij, fosfate i cink). Treba također uzeti u obzir mogući nedostatak vitamina i elemenata u tragovima. Mjerenje vrijednosti CRP-a nužno je ne samo za dijagnosticiranje stanja tumorske kaheksije. Rutinsko određivanje serumskih koncentracija citokina nije racionalan pristup. Serumski albumin koristan je prediktor kirurškog rizika, ali njegova snižena razina odraz je težine osnovne bolesti, a ne mjera uhranjenosti.

Mjerenje bioelektrične impedancije vrijedna je metoda određivanja postotka masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj težini. Poznato je da onkološki bolesnici u kaheksiji gube otprilike jednaku količinu masnog tkiva (FM), kao i »nemasnog« tkiva (FFM), najvećim dijelom iz skeletnih mišića.

Fearon je nedavno predložio jednostavan model za brzu procjenu nutritivne ugroženosti onkoloških bolesnika.[26] Pri gubitku tjelesne mase više od 5% unatrag 3 do 6 mjeseci, unosu hrane manjem od 1500 kcal na dan, uz vrijednost CRP-a od 10 i više možemo posumnjati na razvoj sindroma tumorske kaheksije.

Sindrom tumorske kaheksije i kvaliteta života

Tumor ima velik utjecaj na tjelesne funkcije i aktivnost onkološkog bolesnika, utječe na njegovo psihičko stanje i društveni život. Stoga međuodnos nutritivnog statusa onkološkog bolesnika i kvalitete života postaje važno pitanje, osobito kad smo svjesni silnog napretka u temeljnom onkološkom liječenju, koji je postignut u posljednjih nekoliko godina.[27,28] Sve učinkovitija onkološka terapija znatno je produljila život mnogih onkoloških bolesnika, što nas neupitno suočava s potrebom za poboljšanjem kvalitete njihova života.[29] Nije zanemariv pozitivan psihološki učinak koji se javlja u bolesnika u kojih je moguće zaustaviti gubitak tjelesne težine i propadanja tjelesnih funkcija. Naime, uvriježeno je vjerovanje da održanje tjelesnog integriteta, u prvom redu tjelesne težine, ima važnu ulogu u liječenju osnovnoga tumorskog procesa.[30] Nasuprot tomu, gubitak tjelesne težine i drugi nutritivni problemi znatno smanjuju kvalitetu života. Istodobno postoje potvrde o korelaciji smanjenog uzimanja hrane u onkoloških bolesnika i kvalitete života.[30] Ravasko i sur. objavili su podatke po kojima uzimanje hrane utječe s gotovo 20% na ocjenu kvalitete života onkoloških bolesnika.[31] Niska kvaliteta života obrnuto je proporcionalna s učincima antitumorske terapije. Pravilno provedena nutritivna potpora znatno utječe na vjerovanje bolesnika u povoljan ishod liječenja, a time i na poboljšanje kvalitete života.[32–34]

Liječenje

Kao što je već navedeno, znatan gubitak tjelesne mase utječe na ishod liječenja onkološkog bolesnika. Pogoršava se opće stanje zbog čega je oslabljen odgovor na osnovnu onkološku terapiju, produljen je oporavak nakon kirurškog liječenja te skraćeno vrijeme preživljenja u odnosu na bolesnike s istom dijagnozom koji su bolje uhranjeni.[35] Da bi se zaustavio trend gubitka težine, postoji više oblika usmjerene terapije.[36]

Ovisno o stupnju kaheksije pristupi se kreću od dijetetskih savjeta o vrsti poželjnih namirnica, uvođenja dodataka normalnoj prehrani, gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana te enteralni pripravci s povišenim unosom EPA-e. Enteralnu prehranu na sondu ili stomu moguće je primijeniti kod težih kahektičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom, a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa. Parenteralna prehrana moguća je terapijska opcija bilo da se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s djelomičnom enteralnom prehranom.

Od svih uzročnika kaheksije najjednostavnije je utjecati na anoreksiju.[37,38] Brojni radovi upućuju na mogućnost kontrole stvaranja proinflamatornih citokina koji su molekularni medijatori kaheksije.[39–43] U liječenju sindroma tumorske anoreksije i kaheksije danas se najviše primjenjuju glukokortikoidi, eikozapentaenska kiselina (EPA) te megestrol-acetat (MA).

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su lijekovi koji se često primjenjuju u onkoloških bolesnika. Njihov palijativni učinak u bolesnika

koji pate od tumorske kaheksije i anoreksije pokazan je u brojnim studijama, a očituje se u ograničenu povoljnom djelovanju na apetit, unos hrane te opće stanje bolesnika.[44] Kortikosteroidi smanjuju sintezu i otpuštanje IL-1 i TNF-α, čije povećano stvaranje uzrokuje anoreksiju (direktno ili preko drugih medijatora, npr. leptina ili serotonina) te na taj način ostvaruju pozitivan učinak na povećanje apetita i unos hrane. Ipak, nijedna od studija nije dokazala pozitivno djelovanje glukokortikoida na povećanje tjelesne mase. Dugoročna primjena navedenih lijekova i u ovih bolesnika dovodi do razvoja karakterističnih nuspojava (slabost, osteoporoza, imunosupresija). Prednizolon u dnevnoj dozi od 15 mg (podijeljeno na 3 doze od 5 mg) te deksametazon u dozi od 3 do 6 mg na dan imaju pozitivan učinak na apetit onkoloških bolesnika. Kada se propisuje jedan od navedenih lijekova, preporučuje se praćenje učinka liječenja u razdoblju od tjedan dana, nakon čega se liječenje može nastaviti ili prekinuti, ovisno o terapijskom odgovoru.

Eikozapentaenska kiselina

Imunonutricija se može definirati kao modulacija aktivnosti imunosnog sustava ili modulacija posljedica aktiviranja imunosnog sustava s pomoću nutrijenata ili osobitih sastojaka u pripravcima koji se daju u količinama većim od onih normalno prisutnih u prehrani.[45] Hrana bogata omega-3 masnim kiselinama pripada u imunomodulacijsku prehranu.[46] Mehanizam djelovanja kojim lipidi moduliraju imunosni sustav prilično je izravan. Unos jednostruko nezasićenih masnih kiselina ili različitih vrsta višestruko nezasićenih masnih kiselina prehranom uvjetuje sastav masnih kiselina membranskih fosfolipida u imunosnim stanicama i stanicama ciljnih tkiva na koje djeluju citokini. Djelovanjem fosfolipaza, koje se aktiviraju kao dio odgovora na traumu ili infekciju, proizvode se prostaglandini i leukotrieni. Iz toga slijedi široka lepeza fizioloških i metaboličkih promjena. Davanje različitih masnih kiselina rezultira različitim profilima oslobođenih prostaglandina i leukotriena koji će u stanovitoj mjeri utjecati na jačinu upalnog odgovora. Masti bogate ω-3 masnim kiselinama ili mononezasićene masne kiseline ili pak one siromašne ω-6 masnim kiselinama smanjuju stopu odgovora na citokine i upalu.[47] Masti bogate ω-6 masnim kiselinama imaju suprotan učinak. U pokusima na kahektičnim miševima pokazano je da eikozapentaenska kiselina (EPA) inducira supresiju »up-regulacije« ekspresije proteosoma, što je povezano s većom ekspresijom miozina, čime se zadržava količina kontraktilnih proteina.[48] Konkretno, kod raka gušterače dokazano je da je davanjem hrane bogate EPA-om tijekom 12 tjedana zaustavljen trend gubitka težine koji je iznosio prosječno 2 kg na mjesec te su bolesnici prešli u anaboličku fazu uz prosječni dobitak od 0,5 kg na mjesec.[49] U drugoj studiji utvrđeno je da davanje hrane bogate EPA-om dovodi do znatnog smanjenja proizvodnje IL-6 (16,5 na 13,7 ng/l), rasta serumske koncentracije inzulina (s 3.3 na 5 mU/l) i smanjenja broja pacijenata kod kojih se izlučuje PIF (s 88% na 40%).[43]

Megestrol-acetat

Megestrol-acetat sintetski je derivat progesterona. Mnoge su studije dokazale da megestrol-acetat ima pozitivan učinak u liječenju tumorske kaheksije. Navedeni učinak ogleda se u poboljšanju apetita te u porastu tjelesne mase, a ovisi o primijenjenoj dozi koja iznosi od 160 mg do 1600 mg na dan (optimalna dnevna doza iznosi 800 mg).[50,51] Preporučuje se da početna doza iznosi 160 mg na dan te se ovisno o učinku doza može povisivati do 800 mg. Utvrđeno je, također, da porast tjelesne mase osoba koje su liječene megestrol-acetatom nije posljedica retencije tekućine, već je uglavnom uzrokovan porastom količine masnoga tkiva.[52] Također je opažen dobitak na težini u gotovo svih bolesnika koji su lijek primali dulje od šest tjedana. Iako je pozitivan učinak navedenog spoja na porast tjelesne mase nedvojbeno dokazan, nije sasvim razjašnjeno kada treba započeti liječenje te koliko bi dugo ono trebalo trajati.[53] Mogući neželjeni učinci opisani pri primjeni megestrol-acetata su tromboembolijski incidenti, periferni edemi, hiperglikemija, hipertenzija, krvarenja iz uterusa te adrenalna supresija i, u slučaju naglog prekida uzimanja lijeka, adrenalna insuficijencija. Zbog navedenih nuspojava ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika koji pate od srčanih bolesti, poremećaja zgrušavanja krvi te retencije tekućine.

Rasprava

Gubitak tjelesne mase, osobito skeletne muskulature, kao i nezaustavljivo tjelesno propadanje važni su problemi koji se javljaju u većine bolesnika sa zloćudnim novotvorinama. Tumorska kaheksija, a posebice sindrom anoreksije i kaheksije pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji. U ovom sindromu prisutne su metaboličke abnormalnosti uz naglašenu komponentu upalne aktivnosti. Te abnormalnosti uzrokuju brojni čimbenici, a njihov mehanizam djelovanja ni danas nije potpuno poznat.

Provokativna je ali opravdana tvrdnja da indikacija za primjenu nutritivnog liječenja postoji u gotovo svakog bolesnika u kojeg je dijagnosticirana zloćudna bolest.

Osnovni cilj terapijskih intervencija u tumorskoj kaheksiji je zaustavljanje većeg gubitka tjelesne mase i mišićnog tkiva.[54] Porast tjelesne mase, neovisno o postotku, uvijek se može smatrati pozitivnim događajem. Učinci zaustavljanja gubitka tjelesne mase povezuju se s poboljšanjem kvalitete života, u prvom redu utjecaja na razinu tjelesne aktivnosti i stupnja samopomoći. Istodobno takav trend otvara mogućnosti za agresivnije onkološko liječenje bilo da se radi o kemoterapiji, radioterapiji, kirurškom liječenju ili o njihovoj združenoj primjeni.[55]

Pomnijom analizom rada koji je objavila *Jatoi*, a u kojem su uspoređivani učinci primjene MA, EPA-e ili njihove kombinacije, moguće je zaključiti da se najbolji učinak postiže istodobnom primjenom obaju pripravaka. Naime, porast tjelesne težine od 1% pa naviše opažen je u 37% bolesnika koji su primali EPA-u, u 39% bolesnika koji su uzimali MA.[56] Porast tjelesne mase nalazimo u vrlo značajnih 45% bolesnika koji su istodobno uzimali EPA-u i MA.[56] U originalnom radu Jatoi nije komentirala ovaj rezultat jer je granicu terapijskog učinka vezala uz porast težine od 5% i više, što se u onkoloških bolesnika može smatrati neprimjerenim terapijskim ciljem.[56] S istodobnom primjenom EPA-e i MA suglasni su *Fearon i Laviano*, osobito u bolesnika s izraženom tumorskom kaheksijom.[57] Na tragu ovih rezultata su i smjernice koje radna skupina iznosi u ovom radu. Detaljan prikaz smjernica nalazi se na tablici 2.

Iz smjernica proizlazi da je prvi korak u pristupu nutritivnoj terapiji onkološkog bolesnika dijetetsko savjetovanje o vrsti prihvatljivih namirnica koje mogu umanjiti stupanj anoreksije ili različitih dispeptičkih tegoba.[58,59] Drugi je korak uvođenje peroralnih nutritivnih suplemenata od kojih je osobito važno istaknuti enteralne pripravke s povišenim udjelom EPA-e. Enteralna prehrana na sondu ili stomu oblik je

Tablica 2. *Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megastrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije*

Table 2. *Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid (EPA) and megastrol-acetate in cancer cachexia syndrome*

1. Malnutricija kao sastavni dio sindroma tumorske anoreksije i kaheksije čest je problem u liječenju onkoloških bolesnika /Malnutrition as a part of tumor anorexia and cachexia syndrome is a frequent problem in the treatment of oncological patients
2. Dijagnostika malnutricije provodi se jednostavnim kliničkim indeksima i osnovnim antropometrijskim parametrima /Malnutrition diagnostics is performed with simple clinical indexes and basic anthropometric parameters
3. Klinička prehrana je važna komponenta potpornog liječenja onkoloških bolesnika u raznim stadijima bolesti. Sindrom tumorske kaheksije javlja se i u najranijim stupnjevima bolesti. /Clinical feeding is a significant component of supportive treatment of oncological patients in different stages of the disease. Tumor cachexia syndrome occurs in early stages, too.
4. Ovisno o stupnju tumorske kaheksije dijetetski je pristup ovakav: /Depending on tumor cachexia grade, dietetic approach is as follows:
   a) dijetetski savjet o vrsti prihvatljivih namirnica /dietetic counselling on acceptable food
   b) dodatak standardnoj prehrani u obliku oralnih suplemenata gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana s povišenim unosom EPA-e /addition of oral supplements to standard nutrition, where enteral feeding wih increased EPA intake plays a major role
   c) enteralna prehrana na sondu ili stomu kod težih kahektičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa /enteral feeding via tube or stoma in severe cachectic patients with functional gastrointestinal tract, but without possibility of sufficient oral intake
   d) djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne toleriraju peroralni unos ili enteralnu prehranu sondom zbog oštećenja probavnog sustava /partial or complete parenteral feeding is applied in patients who do not tolerate oral intake or enteral feeding via tube due to damaged gastrointestinal tract
5. Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika /Enteral feeding (high in protein with increased EPA intake, 2.2 g/day) is the first choice in nutritional support in the majority of oncological patients
6. Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400–800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije-kaheksije /Megestrol acetate is effective in the treatment of patients with anorexia-cachexia syndrome (400–800 mg/day), and the first choice in medical treatment of tumor anorexia-cachexia syndrome
7. Primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je terapijska kombinacija /Administration of megestrol acetate and enteral feeding with increased EPA intake during a minimum of 8 weeks is an advisable therapeutic combination

nutritivnog liječenja kod kahektičnih bolesnika u kojih je probavni sustav u funkciji, a nije moguć peroralni unos hrane.[8] Djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne podnose peroralni unos ili enteralnu prehranu sondom zbog oštećenja probavnog sustava.[60] Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika. Prednosti enteralne prehrane u odnosu na druge oblike nutritivne potpore, a osobito u usporedbi s parenteralnom dobro su znane.[61]

Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400–800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije i kaheksije. Iz preporuka proizlazi da je primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e (2,2 g/dan) u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna terapijska kombinacija u bolesnika s različitim stupnjevima sindroma tumorske anoreksije i kaheksije.

Zaključak

Tumorska kaheksija i posljedično tjelesno propadanje neugodno je i frustrirajuće stanje, u prvom redu za bolesnike i njihove obitelji, ali i liječnike koji se suočavaju sa stanjem koje je teško uspješno liječiti. Cilj radne skupine koja je izradila Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u bolesnika sa slikom tumorske anoreksije i kaheksije jest standardiziranje postupaka liječenja u sklopu nutritivne potpore. Eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat učinke postižu interakcijama na staničnim i molekularnim strukturama, a ne samo klasičnim povećanjem unosa nutrijenata i energije.[62] Brojne pretkliničke i kliničke studije dokazale su učinkovitost obaju pripravaka. Enteralna primjena eikozapentaenske kiseline u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g te primjena megestrol-acetata u dozi od 400 mg u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je kombinacija koja je temelj Hrvatskih smjernica predstavljenih u ovom članku.

LITERATURA

1. *Tisdale MJ.* Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer 2002;2: 826–71.
2. *Argiles JM.* Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005; 9(Suppl 2):S39–S50.
3. *Fearon K, Barber M, Moses A.* The cancer cachexia syndrome. Surg Oncol Clin N Am 2001;10:109–26.
4. *Esper D, Harb W.* The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. Nutr Clin Pract 2005;20:369–76.
5. *Fearon KC, Voss AC, Hustead DS.* Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006;83:1345–50.
6. *Van Bokhorst-de van der Schueren MA.* Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. Eur J Oncol Nurs 2005;9(Suppl 2): S74–S83.
7. *Inui A.* Cancer anorexia – cahexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 2002;52;72–91.
8. *Arends J, Bodoky G, Bozzetti F i sur.* ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006;25:245–59.
9. *Kotler DP.* Cachexia. Ann Intern Med 2000;133:622–34.
10. *Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL.* On appetite and its loss. J Clin Oncol 2003;21(Suppl 9):79–81.
11. *Van Cutsem E, Arends J.* The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005;9(Suppl 2):S51–S63.
12. *Laviano A, Meguid MM, Inui A i sur.* Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. Nat Clin Pract Oncol 2005;2:158–65.
13. *Krznaric Z, Vranesic D, Vucelic B.* Prevalence of malnutrition in gastroenterology inpatients in Croatia. Clin Nutr 2003;22(Suppl 1):S101.
14. *Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC.* Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. Br J Cancer 1997;75:106–9.
15. *Juretić A, Vegar V, Predrijevac D i sur.* Nutritional screening of patients undergoing surgery or oncological treatment in four Croatian hospitals. Croat Med J 2004;45:181–7.
16. *Kyle UG, Genton L, Pichard C.* Hospital length of stay and nutritional status, Curr Opin Clin Nutr Met Care 2005;8:397–402.
17. *Rosenbaum K,Wang J, Pierson RN Jr, Kotler DP.* Time-dependent variation in weight and body composition in healthy adults. J Parenter Enteral Nutr 2000;24:52–5.
18. *Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B i sur.* Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: A randomized control trial. Cancer 1998;8:395–402.
19. *Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG.* Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 2006;83:735–43.
20. *Ockenga J, Valentini L.* Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2005:22:583–94.
21. *Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS i sur.* Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. Cancer 1984;53:1265–73.
22. *McWhirter JP, Pennington CR.* Incidence and recognition of malnutrition in hospital. Br Med J 1994;308:954–8.
23. *Huhmann MB, Cunningham RS.* Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. Lancet Oncol 2005;6:334–43.
24. *Kondrup J, Allison M, Elia M i sur.* ESPEN guidelines for nutritional screening 2002, Clinical Nutrition 2003;22(4):415–21.

25. *Davies M.* Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005;9S2:S64–S73.
26. *Fearon KC, Barber MD, Moses AG i sur.* Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006;24:3401–7.
27. *Sloan JA, Frost MH, Berzon R i sur.* The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. Support Care Cancer 2006;14:988–98.
28. *Gupta D, Lis CG, Granick J i sur.* Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. J Clin Epidemiol 2006;59:704–9.
29. *Tian J, Chen JS.* Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. World J Gastroenterol 2005; 11:1582–6.
30. *Dapueto JJ, Servente L, Francolino C, Hahn EA.* Determinants of quality of life in patients with cancer. Cancer 2005;103:1072–81.
31. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME.* Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck 2005;27:659–98.
32. *Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Camilo M.* Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? Radiother Oncol 2003;67:213–20.
33. *Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J.* Weight stabilisation is associated with improved sunnval duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. Clin Nutr 2004;23:239–47.
34. *Bauer JD, Capra S.* Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy: a pilot study. Support Care Cancer 2005;13:270–4.
35. *Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D.* Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer 1998;34:503–9.
36. *Barber M.* The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. Nutr Clin Pract 2002;17:203–9.
37. *Femia RA, Goyette RE.* The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. Biodrugs 2005;19:179–87.
38. *Bruera E, Strasser F, Palmer JL i sur.* Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: A double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003;21: 129–34.
39. *Moses AWG, Slater C, Preston T i sur.* Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3-fatty acids. Br J Cancer 2004;90:996–1002.
40. *Burns CP, Halabi S, Clamon G i sur.* Phase II study of high dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. Cancer 2004;101: 370–8.
41. *Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA i sur.* Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. Nutr Cancer 2000;36:177–84.
42. *Barber MD, Ross JA, Voss AC i sur.* The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 1999;81:80–6.
43. *Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA.* Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. Clin Sci 1997;92:215–21.
44. *Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA i sur.* Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999;17:3299–306.
45. *Grimble RF.* Immunonutrition. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:216–22.
46. *Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA i sur.* Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. Int J Oncol 2006;28:5–23.
47. *Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS i sur.* The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. Nutrition 1996;12(Suppl):527–30.
48. *Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ.* Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. Cancer Res 2001;61:3604–9.
49. *Barber MD, Fearon KCH, Tisdale MJ i sur.* Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patient with pancreatic cancer cachexia. Nutr Cancer 2001;40(2):118–24.
50. *Aisner J, Parnes H, Tit N i sur.* Appetite stimulation and weight gain with megestrol acetate. Semin Onc 1990;17:2–7.
51. *Tchekmedyian NS, Tait N, Moody M, Aisner J.* High-dose megestrol acetate. A possible treatment for cachexia. JAMA 1987;257:1195–8.
52. *Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM i sur.* Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. J Clin Oncol 1993;11:152–4.
53. *DeConno F, Zecca ME, Balzarini A i sur.* Caraceni Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: A double-blind controlled clinical trial. Eur J Cancer 1998;34:1705–9.
54. *Mutlu E, Mobarhan S.* Nutrition in the care of the cancer patient. Nutr Clin Care 2000;3:3–23.
55. *Isenring EA, Capra S, Bauer JD.* Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck. Br J Cancer 2004;91:447–52.
56. *Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL i sur.* North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol 2004;22:2469–76.
57. *Fearon K, Laviano A, Bosaeus I.* Nutritional support in cancer patients. LLL Course. 29th ESPEN, Prague 2007. (Krznarić, Ž. usmeno priopćenje).
58. *Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K.* Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. Int J Cancer 2001;93:380–3.
59. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P, Camilo M.* Dietary conseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol 2005;23:1431–8.
60. *Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses W i sur.* Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. Gut 2003;52:1479–86.
61. *Krznarić Ž, Dika Ž.* Usporedba enteralne i parenteralne prehrane. Medicina 2003;42:229–36.
62. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M.* How relevant are cytokines in colorectal cancer wasting? Cancer J 2007;13(6):392–8.

Vijesti
News

* * *

Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko društvo za neuroznanost

organiziraju

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI

s međunarodnim sudjelovanjem

Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj
8. — 11. listopada 2008.

Kontakt osoba: Ljubica Grbić; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr