

Možnosti léčby bolesti při orofaryngeální mukozitidě a role transdermálních opioidů

Samuel Vokurka

Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice v Plzni

Orofaryngeální mukozitida (OM) po intenzivní chemoterapii nebo aktinoterapii hlavy a krku je doprovázena významným dyskomfortem až bolestivostí. Možnosti ošetřování a léčby zahrnují lokální aplikace roztoků nebo viskózních gelů bez nebo s lokálním anestetikem. V těžších případech jsou lékem volby systémová analgetika typu tramadolu a morfin, přičemž transdermální fentanyl se jeví jako možná alternativa. Léčba bolesti je jedním ze základů péče o pacienta s OM. Volba vhodného postupu má být individuální a probíhat výstavbově.

Klíčová slova: mukozitida, bolest, opioidy, fentanyl.

Management of oropharyngeal mucositis pain and the role of transdermal opioids

Oropharyngeal mucositis after high-dose chemotherapy or head and neck radiotherapy is accompanied with significant discomfort and pains. Treatment and nursing options include local mouthwashes with bland solutions or viscous gels with or without topical anesthetics. In more serious OM, tramadol and morphine are treatments of choice, with transdermal fentanyl as a possible alternative. Pain management is one of basic components of global OM care. It must be individually targeted and stepwise escalated.

Key words: mucositis, pain, opioids, fentanyl.

Onkologie 2009; 3(1): 44–47

Úvod

Mukozitida dutiny ústní a hltanu, respektive orofaryngeální mukozitida (OM), představuje významné toxicko-zánětlivé poškození sliznice a podslizniční tkáně v souvislosti s intenzivní chemoterapií nebo radioterapií v oblasti hlavy a krku. OM je doprovázena dyskomfortem nebo také intenzivními bolestmi, omezuje pacientův perorální příjem a negativně ovlivňuje kvalitu jeho života (3). Po transplantaci krevetvorných buněk přetrvává většinou jeden až dva týdny, déle pak po ozařování v oblasti hlavy a krku (3, 5, 15). Středně silnou až silnou bolest pocítilo 26 % pacientů po autologní transplantaci s protokolem vysokodávkované chemoterapie BEAM nebo HD-L-PAM 200 mg/m² (4). Léčba bolesti je nedílnou součástí péče o pacienta s OM a je pravidelným tématem analýz a doporučení MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology) a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (1, 4, 15). Vhodným přístupem lze zmírnit nebo zcela potlačit pacientovy bolestivé obtíže při OM, ale také přispět ke zlepšení perorálního příjmu.

Obecný přístup

Každý pacient léčený rizikovou chemoterapií (např. fluorouracil, irinotecan), po vysokodávkované chemoterapii s transplantací krevetvorných buněk nebo po aktinoterapii v oblasti hlavy a krku by měl být poučen o charakteru OM,

souvisejících problémech a s možností jejich ovlivnění. Kromě setrvalé bolesti je nutné počítat s jejím nárazovým zhoršením v souvislosti s kousáním, žvýkáním a polykáním stravy, tekutin, léků a slin.

Léčbu bolesti při OM je nutno zahájit včas, nikoliv až v případě intenzivních obtíží. Při zvažování vhodné strategie je doporučováno postupovat výstavbově. Prvním krokem by mělo být využití lokálních prostředků ve formě výplachů dutiny ústní pomocí roztoků bez nebo s obsahem místních anestetik. Jinou alternativou je aplikace viskózních gelů nebo pastilek s anestetiky. Roztoky s obsahem alkoholu by neměly být doporučovány pro své dráždivé účinky. V případě volby vhodného léčebného prostředku je nutné vždy postupovat individuálně. Tolerovatelnost jednotlivých roztoků nebo viskózních gelů ze strany pacientů je rozdílná a lpění na jednom doporučeném přípravku může být kontraproduktivní. Rozličné příchutě a účinné složky roztoku mohou být pacientem špatně vnímány a pacient přestane výplachy dutiny ústní vůbec provádět z obav o nauzeu, zvracení nebo nepříjemné pocity.

Při nedostatečné kontrole bolesti při lokální léčbě je namístě zahájit podávání systémových analgetik, která ovlivní nejen bolestivost v dutině ústní, ale i v oblasti faryngu a jícnu. Lékem volby jsou slabší nebo silné opioidy s ohledem na intenzitu bolestí a další zdravotní faktory. Lze volit jak jejich formy perorální, tak parenterální. Léčbu

je nutné pravidelně monitorovat, vyhodnocovat její efekt a sledovat výskyt nežádoucích účinků, kterými jsou u opioidů především nevolnost, obstrukce a závratě. Principy léčby bolesti lze uplatnit u onkologických pacientů i v případě jiných bolestivých afekcí v dutině ústní – např. místní infekční komplikace nebo vlastní působení malignity.

Lokální léčba

Při OM je lokální léčba a péče o dutinu ústní s využitím pravidelných výplachů základním postupem, který by neměl být v žádném případě opomíjen. Napomáhá udržení dobrých hygienických poměrů a přispívá do určité míry i k úlevě od dyskomfortu a mírné bolestivosti (4). Zklidňující pocit mohou navozovat prosté výplachy s fyziologickým roztokem, případně přípravky s výtažky šalvěje, respektive roztoky, které sám pacient považuje za jemu pomáhající a nedráždivé. Teplotu a frekvenci výplachů nebo kloktání by si měl určit sám pacient tak, aby pro něj byly co nejpříjemnější a snesitelné.

Mezi lokální přípravky určené k léčbě dyskomfortu, bolesti a suchosti sliznic dutiny ústní patří také produkty s viskózními základy jako, jsou např. Gelclair nebo Bioxtra-Gel. Podle intenzity naředění vodou vytváří tyto přípravky různé vazky a jemný film na sliznici, který adhezí na defekty a překrytím odhalených nervových zakončení zajišťuje mírné analgetické působení i bez přítomnosti lokálních anestetik a přispívá



Dle doporučení „Elevator“ WHO by u pacientů se silnou neztížitelnou bolestí měl být vynechán 2. stupeň žebříčku léčby bolesti a použit přímo silný opioid s ohledem na limitované přežití pacienta.

Není významného rozdílu mezi analgetickým účinkem NSA a slabých opioidů!¹

Matrifen náplast:

- 12 v síle 12 µg nabízí možnost začít s titrací minimální možnou dávkou silného opioidu
- 12 velmi dobře a pevně přilne k pokožce
- 12 obsahuje speciální ochrannou silikonovou vrstvu, která minimalizuje nežádoucí reakce
- 12 obsahuje speciální řídicí membránu, která plynulým uvolňováním účinné látky zabezpečuje stabilizovanou a vyváženou hladinu opioidu v krvi



Zkrácená informace o přípravku Matrifen

Léková forma a léčivá látka: Transdermální náplast obsahující fentanyl s barevně odlišeným údajem o uvolňování fentanylu. Matrifen 12 µg/h (hnědý potisk): jedna transdermální náplast obsahuje 1,38 mg fentanylum v náplasti o ploše 4,2 cm² a uvolňuje fentanyl 12 µg/h. Matrifen 25 µg/h (červený potisk): náplast obsahuje 2,75 mg fentanylum v náplasti o ploše 8,4 cm² a uvolňuje fentanyl 25 µg/h. Matrifen 50 µg/h (zelený potisk): náplast obsahuje 5,50 mg fentanylum v náplasti o ploše 16,8 cm² a uvolňuje fentanyl 50 µg/h. Matrifen 75 µg/h (světle modrý potisk): náplast obsahuje 8,25 mg fentanylum v náplasti o ploše 25,2 cm² a uvolňuje fentanyl 75 µg/h. Matrifen 100 µg/h (šedivý potisk): náplast obsahuje 11,0 mg fentanylum v náplasti o ploše 33,6 cm² a uvolňuje fentanyl 100 µg/h. **Indikace:** Silné chronické bolesti, které mohou být účinně tlumeny pouze pomocí opioidních analgetik. **Dávkování:** Individuální, podle zásad pro léčbu chronické bolesti. Počáteční dávka fentanylu se stanovuje s ohledem na předchozí užívání opioidů, včetně stupně tolerance, s ohledem na jinou současnou medikaci, aktuální celkový zdravotní stav pacienta a stupeň závažnosti onemocnění. Počáteční dávka by neměla přesáhnout 25 µg/h, pokud není plně ověřen účinek opioidu na bolest. Při přechodu z jiného způsobu léčby opioidy se dávka přepočítává podle ekvivalenčních dávek morfinu. Titrací se nalezne potřebná dávka k dosažení analgetického účinku. **Způsob použití:** Náplast má být přiložena na nepodrážděnou, neozářenou, suchou pokožku. Preferují se neochlupené oblasti, pokud je nutné, doporučuje se před použitím ostrihat (nikoli oholit). Protože je transdermální náplast chráněna svrchu voděodolnou fólií, je možné se i krátce osprchovat. Místa pro nalepení je nutné střídát. Lze aplikovat i více náplastí najednou, je-li nutná celková dávka fentanylu větší než 100 µg. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na aktivní látku nebo na kteroukoli z pomocných látek. Závažná porucha CNS. Současné užívání inhibitorů MAO nebo během 14 dnů po přerušení léčby inhibitory MAO. **Nežádoucí účinky:** Nejzávažnějším nežádoucím účinkem fentanylu je respirační deprese. Další velmi časté nežádoucí účinky jsou spavost, sedace, zmatenost, deprese, úzkost, nervózní chování, halucinace, snížená chuť k jídlu, otupělost, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, zácpa, xerostomie, dyspepsie, pocení, pruritus a reakce kůže v místě aplikace, která většinou vymizí do 1. dne po odstranění náplasti. **Závažné interakce:** Léky s tlumivým účinkem na CNS. Inhibitory CYP3A4. **Zvláštní upozornění:** Při opakovaném podání opiátů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost. Při výskytu závažného NÚ by pacient měl být monitorován po dobu alespoň 24 hodin po odstranění náplasti. Opatrnost je nutná u pacientů s těžší formou onemocnění plic a průdušek a poruchami ventilace, u pacientů s poruchami vědomí a intrakraniálního tlaku, s bradykardií, hypotenzí a hypovolémií, poruchou jater a ledvin, u starších, kachektických a vyčerpaných pacientů a u pacientů s horečkou. Místo s nalepenou náplastí nevystavovat účinkům tepla. Možný výskyt abstinenčních příznaků při přechodu z jiného způsobu léčby opiáty nebo při náhlém ukončení léčby. Použité i nepoužité náplasti fentanylu musí být uloženy mimo dosah a dohled dětí. Transdermální náplast nemá být dělena nebo stříhána, protože není zajištěna kvalita, účinnost a bezpečnost při rozdělení náplasti. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Nycomed Denmark ApS, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dánsko. **Registrační čísla:** 12 µg/h: 65/408/06-C, 25 µg/h: 65/409/06-C, 50 µg/h: 65/410/06-C, 75 µg/h: 65/411/06-C, 100 µg/h: 65/412/06-C. **Datum revize textu:** 12. 12. 2007. **Úhrada:** Preskripce přípravku Matrifen je vázána na opiátové recepty. Přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění. **Nycomed s.r.o.,** Novodvorská 994/138, 142 21 Praha 4, T: +420 239 044 246, F: +420 239 044 245, www.nycomed.cz, www.matrifen.com



Literatura: 1. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. J Clin Oncol. 1994 Dec;12(12):2756-65.



k udržení vlhkosti. Bioxtra navíc obsahuje bioaktivní antimikrobiální složky laktoferin, lysozym a laktoperoxidázu, ale její efekt na OM nebyl v rámci klinických studií významně sledován. Gelclair obsahuje především polyvinylpyrrolidon a hyaluronát a dosavadní studie ukazují na jeho mírný a krátkodobý analgetický efekt, tendenci ke zlepšení perorálního příjmu a vcelku dobrou tolerabilitu u pacientů po aktinoterapii i chemoterapii (2, 9, 10, 17). Jedná se však většinou o studie malé, bez srovnávacích větví nebo nerandomizované.

Další možností lokálního ovlivnění bolesti jsou roztoky nebo viskózní přípravky s obsahem lokálních anestetik, např. lidocainu nebo trimecainu. Roztok se po působení v dutině ústní vyplivuje. Není vhodné doporučovat jeho kloktání pro riziko útlumu polykacího reflexu s nebezpečím aspirace do dýchacích cest. Místní znecitlivění sliznic dutiny ústní bohužel na druhé straně zvyšuje riziko traumatu při žvýkání a kousání. Při těžší OM a větších defektech sliznice je také nutné počítat s vyšší resorpcí anestetik a jejich systémovým působením. Vhodnou alternativou je lokální aplikace viskóznějších přípravků s anestetikem cíleně do míst bolestivých defektů. U mírných OM lze pacientovi nabídnout k vyzkoušení také pastilky s obsahem benzocainu – v ČR např. pastilky Septotele a Hexoral navíc s obsahem antimikrobiálního chlorhexidinu.

Znecitlivující efekt byl také pozorován u tricyklického antidepresiva doxepinu v roztoku 5 mg/ml (8). Lokální doxepin vykázal dobré výsledky v redukci bolesti při OM u 46/51 (90%) pacientů a s trváním efektu po 4 hodinách u 37% pacientů. Efekt byl zřetelnější při těžší OM a tolerabilita byla dobrá s mírným dyskomfortem u necelé třetiny pacientů (8). Benzydamin (Tantum) rovněž přináší do určité míry úlevu od bolesti, ale u některých pacientů může naopak vyvolávat počáteční štiplavou bolestivost a jeho efekt na ovlivnění průběhu nebo profylaxi OM není zřejmý (1, 12, 14). Sukralfát se schopností vazby na ulceráčn léze se neprokázal jako jednoznačně účinný v případě OM po chemo- nebo aktinoterapii a není běžně doporučován (1, 15).

Systémová léčba

Při potřebě zajistit celkovou analgetickou léčbu při neustupujících nebo silnějších bolestech je vhodným základním analgetikem tramadol v rozličných lékových formách. V případě silných bolestí, především při OM po radioterapii nebo po transplantaci krvinek, je pak

lékem volby morfin (4, 13, 15) podávaný podle aktuální potřeby převážně podkožně (z důvodu trombocytopenie pacientů po chemoterapii), nebo v kontinuální nitrožilní aplikaci lineárními dávkovači nebo v rámci systému pacientem kontrolované analgezie. Alternativou k uvedeným postupům jsou transdermální formy opioidů – viz níže.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) nebo paracetamol lze také zvažovat k doplnění celkové léčby bolesti v případě OM, ale je nutné přihlédnout na rizika zvýšené krvácivosti v případě NSA u pacientů s těžkou trombocytopenií po vysokodávkované chemoterapii a dále nelze opominout ani antipyretický efekt těchto léků a možnost potlačení horečky jako první známky rozvíjející se infekce neutropenických pacientů.

Transdermální opioidy

Ve snaze snížit při systémové analgetické léčbě potřebu žilních vstupů, omezit tak riziko infekce a zvýšit komfort pacienta, jsou do praxe zaváděny transdermální formy opioidů s pozvolným nástupem účinku a kontinuálním a dlouhodobým uvolňováním léčiva. Zatímco zkušenosti s transdermálním buprenorfinem v rámci OM nejsou doposud významně publikovány, byl efekt transdermálního fentanylu (TF) již opakovaně ověřován.

V rámci studie Strupp et al. (16) byl skupině 74 pacientům s těžkou OM po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvinek aplikován TF již při rozvoji mírné bolesti. Léčba byla zahájena výstavbově od dávky 25 µg/h a dále eskalována při nedostatečném efektu. K překlenutí akutní bolesti byl u 11% pacientů aplikován morfin. Celkem 5% pacientů udávalo dostatečný efekt při dávce TF 25 µg/h, 80% při 50 µg/h a 15% vyžadovalo 75 µg/h. Léčba trvala s mediánem 10 (7–16) dní a nedošlo k zásadním komplikacím.

Kim et al. (11) aplikoval TF výstavbově od dávky 25 µg/h u 22 pacientů s bolestmi při OM po vysokodávkované chemoterapii s autologní nebo alogenní transplantací krvinek. K překlenutí akutní bolesti byl u 47% pacientů aplikován morfin s.c. Celkem 68% pacientů mělo uspokojivou léčebnou odpověď při dávce TF 25 µg/h a 32% při 50 µg/h. Léčba trvala s mediánem 8 (6–15) dní a byla předčasně ukončena u 14% pacientů pro závratě, zvracení a exantém. Celkem 89% pacientů udávalo efekt TF, 42% lepší spánek a 37% zlepšení nálady. Kromě nevolnosti (30%) a závratí (10%) nedošlo k závažným komplikacím.

Tabulka 1. Základní kroky v léčbě bolesti při orofarygeální mukozitidě (OM) po chemoterapii nebo aktinoterapii hlavy a krku

1. poučit pacienta o OM a souvisejících bolestech
2. zvážít lokální léčbu:
forma – roztok, gel, pastilka
obsah – bez nebo s lokálním anestetikem
aplikace – teplota a frekvence
3. zvážít celkovou léčbu:
forma – perorálně nebo parenterálně
obsah – přednostně slabý nebo silný opioid
aplikace – výstavbově nebo akutní aplikace
4. zvážít antiemetika při opioidech
5. monitorovat efekt léčby a komplikace

Ve studii Cai et al. (6) byl použit TF u 32 pacientů se středně, až silně bolestivou OM po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvinek nebo po rizikové chemoterapii. Léčba byla rovněž zahájena výstavbově od 25 µg/h. K překlenutí nástupu dostatečného efektu byl u 47% pacientů aplikován morfin s.c. Celkem 75% pacientů mělo uspokojivou léčebnou odpověď při TF 25 µg/h a 25% eskalovalo na dávku 50 µg/h. Léčba trvala s mediánem 9 (3–15) dní. Došlo k významnému zlepšení psychického stavu a spánku pacientů. Kromě nevolnosti (19%) a závratí (16%) nedošlo k žádným závažným komplikacím.

Pochybnosti o dostatečném efektu TF vyjádřila Demarosi et al. (7). Pacientům po vysokodávkované chemoterapii s autologní nebo alogenní transplantací krvinek byla na jejich žádost zahajována léčba s TF, nicméně ve fixní dávce 25 µg/h (n=22) nebo 50 µg/h ve srovnávacím rameni (n=20) a zavedené dávky nebyly při nedostatečném efektu dále eskalovány. Úleva od bolesti byla srovnatelná u obou skupin, ale po 24 hodinách od aplikace TF vnímalo zlepšení celkem 41% pacientů ve skupině 25 µg/h a 35% ve skupině 50 µg/h.

Závěr

Léčba bolesti je nedílnou součástí péče o pacienta s OM po chemoterapii nebo radioterapii, ale také v případě jiných bolestivých afekcí v oblasti dutiny ústní. Léčebných a ošetrovatelských postupů je několik a musí být voleny s ohledem na pacientovu individuální potřebu a ve výstavbovém principu. Transdermální formy opioidů se jeví jako vhodná a účinná alternativa v systémové léčbě u pacientů po transplantacích krvinek, nicméně s ohledem na pomalejší nástup účinku je nutné zajistit jejich včasnou aplikaci nebo přechodně aplikovat opi-

oid s rychlejším nástupem účinku (např. morfin). Bezpečnostní profil TF je dobrý, v dosavadních studiích bez závažných nežádoucích účinků a s nauzeou, která však může souviset s vlastní intenzivní chemoterapií. Definitivní doporučení pro TF v léčbě OM však ještě nejsou zcela možná pro relativně malé zkušenosti a potřebu dalších studií.

Literatura

1. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14: 528–532.
2. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007; 15: 427–440.
3. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A et al. Patients reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8: 33–39.
4. Bensinger W, Schubert M, Ang KK et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1: 1–21.
5. Blijlevens N, Schwenkgenks M, Bacon P et al. Prospective Oral Mucositis Audit: Oral Mucositis in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Conditioning Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1519–1525.
6. Cai Q, Huang H, Sun X et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl for treatment of oral mucositis pain caused by chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 3137–3144.
7. Demarosi F, Lodi G, Soligo D et al. Transdermal fentanyl in HSCT patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of oral mucositis pain. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1247–1251.
8. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Oral Doxepin Rinse: The Analgesic Effect and Duration of Pain Reduction in Patients with Oral Mucositis Due to Cancer Therapy. *Anesth. Analg* 2006; 103: 465–470.
9. Flook C, Calman F, Mant M. Gelclair vs benzydamine in randomise controlled study in patients with oral mucositis due to relocal radiotherapy. *Supportive Care in Cancer* 2005; 13: 443–444, abstr.15–098.
10. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings form an open pilot study. *J Pain and Symptom Management* 2002; 24: 456–457.
11. Kim JG, Sohn SK, Kim DH et al. Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4488–4491.
12. Lever SA, Dupuis LL, Chan HS. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic –induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 369–361.
13. Niscola P, Romani C, Cupelli L et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92: 222–231.
14. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 1987; 9: 115–119.
15. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100 Suppl: 2026–2046.
16. Strupp C, Sudhoff T, Germering U et al. Transdermal fentanyl during high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Oncol Rep* 2000; 7: 659–661.
17. Škardová J, Kabátová-Maxová K, Vokurka S. Nové možnosti ošetřování mukozitidy dutiny ústní u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk. *Vnitřní lékařství* 2008; 54 Suppl: 91.
18. Vokurka S, Bystricka E, Koza V et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT--results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 554–558.

MUDr. Samuel Vokurka

Hematologicko-onkologické oddělení, FN v Plzni
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
vokurka@fnplzen.cz
