



Zeskanuj kod QR, żeby przejść do wersji mobilnej Przewodnika dla Pacjentów z neuropatią obwodową.



Zeskanuj kod QR, żeby przejść do wersji mobilnej Przewodnika dla Pacjentów z chłoniakiem skóry.



Zeskanuj kod QR, żeby przejść do wersji mobilnej Przewodnika dla Pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.



Zeskanuj kod QR, żeby przejść do wersji mobilnej Przewodnika dla Pacjentów kliniki transplantacji.

Zapraszamy na portal mamraka.pl

stworzony z myślą o potrzebach pacjentów onkologicznych i ich bliskich

Materiał świadomościowy powstał na zlecenie firmy Takeda Pharma, która pokryła koszty jego przygotowania i dystrybucji. Materiał edukacyjny przeznaczony dla pacjentów i szerokiej publiczności. Przedstawionych informacji nie należy traktować jako porady medycznej. W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem. W niniejszym przewodniku eksperci dzielą się własną wiedzą i doświadczeniem.

Broszura zawiera informacje wynikające z własnego doświadczenia klicznego autorkę.



Takeda Pharma Sp. z o. o. ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa
tel.: + 48 22 608 13 00, faks: + 48 22 608 13 03

Copyright 2021 Takeda
Pharmaceutical Company Limited.

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Wszystkie znaki handlowe są własnością ich prawowitych właścicieli.

Polineuropatia po chemioterapii

poradnik dla pacjentów

Hematolog prof. dr hab. n. med. **Monika Długosz-Danecka**
Neurolog dr n. med. **Magdalena Boczarska-Jedynak**





Czym jest polineuropatia?

Polineuropatią nazywamy uszkodzenie wielu nerwów obwodowych. Procesem chorobowym mogą być objęte nerwy czuciowe, ruchowe lub autonomiczne, często w różnych proporcjach - tzn. może występować uszkodzenie jedynie włókien czuciowych (polineuropatia czuciowa) lub ruchowych (polineuropatia czuciowo-ruchowa), lub wszystkich rodzajów równocześnie (polineuropatia czuciowo-ruchowo-autonomiczna).

Do najczęstszych przyczyn polineuropatii należą:



• CUKRZYCA



• NADUŻYWANIE ALKOHOLU



• NIEDOBORY WITAMIN



• CHOROBY GENETYCZNE



• CHOROBY ENDOKRYNOLOGICZNE



• PROCESY AUTOIMMUNOLOGICZNE



• CHOROBY ZAPALNE



• LEKI (ZWŁASZCZA CHEMIOTERAPEUTYKI)

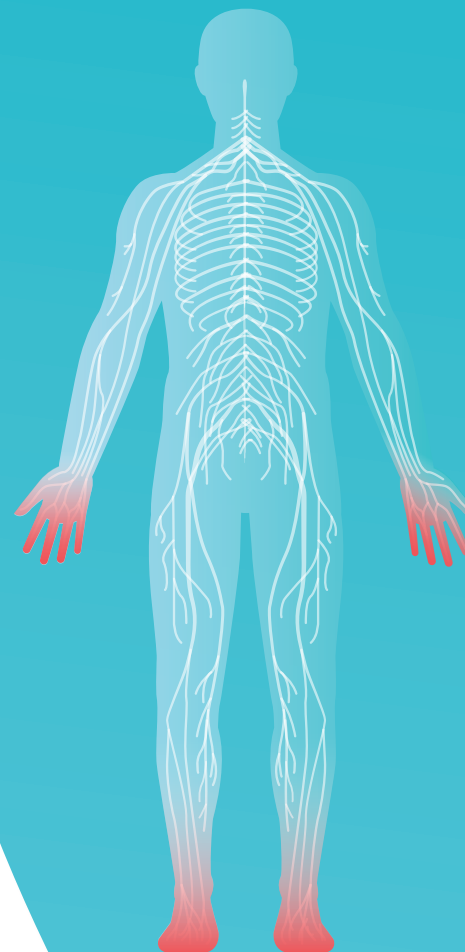


• TOKSYNY



• CHOROBY NOWOTWOROWE

Jak często występuje polineuropatia?



Polineuropatia występuje u ok.

2,4-8%

populacji generalnej.

Polineuropatia indukowana chemioterapią występuje u ok.

40%

pacjentów leczonych chemioterapeutykami.

Jak objawia się polineuropatia?

Gdy uszkodzone są włókna czuciowe, występują objawy takie jak:	Gdy uszkodzone są włókna ruchowe, pojawiają się objawy takie jak:	Gdy uszkodzone są włókna nerwowe autonomiczne, odpowiedzialne za unerwienie narządów i naczyń, mogą wystąpić:
<ul style="list-style-type: none"> upośledzenie czucia 	<ul style="list-style-type: none"> osłabienie siły mięśniowej kończyn - zwłaszcza stóp i podudzi, a także rąk 	<ul style="list-style-type: none"> zawroty głowy, zwłaszcza przy gwałtownym wstawaniu z pozycji leżącej
<ul style="list-style-type: none"> drętwienie 	<ul style="list-style-type: none"> niezgrabność 	<ul style="list-style-type: none"> omdlenia
<ul style="list-style-type: none"> mrowienie 	<ul style="list-style-type: none"> wypadanie przedmiotów z rąk 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia rytmu serca
<ul style="list-style-type: none"> cierpienie kończyn (tzw. parestezje) 	<ul style="list-style-type: none"> skurcze mięśni 	<ul style="list-style-type: none"> biegunki lub zaparcia
<ul style="list-style-type: none"> ból 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia chodu 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia funkcji seksualnych
<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na dotyk 	<ul style="list-style-type: none"> upadki 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia oddawania moczu
<ul style="list-style-type: none"> odczuwanie bodźców dotykowych jako bolesnych (allodynia) 		<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia potliwości
<p>Zaburzenia dotyczą przede wszystkim stóp i dłoni. Taki rozkład zaburzeń czucia określa się mianem „skarpetek i rękawiczek”</p>		

Czym charakteryzuje się polineuropatia indukowana chemioterapią?

- jest zależna od rodzaju, dawki i czasu trwania chemioterapii,
- w większości przypadków objawy samoistnie ustępują lub stają się mniej nasilone,
- najliczniejsza grupa osób z tym powikłaniem to chorzy z rakiem piersi i rakiem jelita grubego,
- w skrajnych przypadkach znacząco pogarsza jakość życia lub powoduje konieczność modyfikacji lub nawet przerwania chemioterapii,
- nie istnieją skuteczne metody prewencyjne,
- możliwe jest łagodzenie objawów środkami farmakologicznymi.

Co należy zrobić, gdy podejrzewasz u siebie polineuropatię?



Powiadom swojego lekarza prowadzącego, który zaleci konsultację neurologiczną.





O co pyta lekarz neurolog podczas wizyty?

- Od jak dawna występują objawy?
- Czy objawy wystąpiły nagle czy narastały stopniowo?
- Czy objawy występują przez całą dobę czy tylko o określonej porze dnia?
- Gdzie są zlokalizowane objawy i gdzie promieniują?
- Jaki jest charakter objawów: stały czy napadowy?
- Jeśli objawom towarzyszy ból, to jak można go określić: ostry, kłujący, pulsujący, rozrywający, ćmiący, uciskowy, palący, piekący, uczucie drętwienia, mrowienia itd.?
- Jakie jest natężenie bólu w skali od 0 do 10 (w chwili wizyty oraz w czasie największego bólu)?
- Jakie czynniki wyzwalają lub nasilają dolegliwości, a co je łagodzi?
- Czy objawy zaburzają codzienne funkcjonowanie?
- Czy stosujesz jakieś leki przeciwbólowe?
- Jaka była dotychczasowa skuteczność leków przeciwbólowych?
- Czy występowały działania niepożądane?
- Czy chorujesz na inne choroby?
- Jakie inne leki stosujesz?

Jak możesz opisać lekarzowi swoje objawy?

Możesz użyć najprostszych słów i porównań, które najlepiej odzwierciedlą charakter dolegliwości, na przykład:

- mrowienie, drętwienie, palenie, pieczenie,
- chodzenie mrówek pod skórą,
- chodzenie po rozżarzonych węglach,
- kłucie, rażenie prądem,
- wrażenie poduszek pod stopami,
- uczucie chodzenia po gąbce,
- wrażenie ciasnych skarpetek i rękawiczek,
- brak czucia.

Jak rozpoznaje się polineuropatię?

Lekarz rozpoznaje polineuropatię na podstawie obrazu klinicznego, wyniku badania neurologicznego oraz badań dodatkowych.

Elementy konieczne do postawienia rozpoznania to:



obecność zaburzeń czucia lub bólu w lokalizacji odpowiadającej neuroanatomicznie obszarom unerwienia nerwów obwodowych



pogłębiony wywiad wskazujący na wiarygodne uszkodzenie lub chorobę obwodowego układu nerwowego (np. chorobę nowotworową i stosowane chemioterapeutyki)



wykazanie wyraźnego, neuroanatomicznie wiarygodnego rozmieszczenia objawów za pomocą przynajmniej jednego testu potwierdzającego - badania neurologicznego, badań obrazowych, laboratoryjnych, badania przewodnictwa nerwowego, biopsji skóry itd.

Jak można leczyć polineuropatię?

Niektóre przypadki polineuropatii, te o niewielkim nasileniu, samoistnie i szybko ustępujące, nie wymagają leczenia.

Jeżeli objawy są dokuczliwe i narastają, należy wdrożyć postępowanie farmakologiczne.

Klasyczne leki przeciwbólowe, zwłaszcza te dostępne w aptekach bez recepty, nie są skuteczne w leczeniu polineuropatii. Stosuje się tu zupełnie inne leki – te, które mają właściwości wpływania na przewodzenie w nerwach obwodowych.

Do leków pierwszego rzutu o najwyższej skuteczności należą tzw. gabapentynoidy (pregabalina, gabapentyna) oraz niektóre leki przeciwdepresyjne (duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina). Do leków drugiego rzutu należą słabe opioidy - tramadol. Silne opioidy stosuje się w trzeciej kolejności.

Leki 1. rzutu	Leki 2. rzutu	Leki 3. rzutu
<ul style="list-style-type: none">• Gabapentyna• Pregabalina• Duloksetyna• Wenlafaksyna• Amitryptylina	<ul style="list-style-type: none">• Tramadol	<ul style="list-style-type: none">• Silne opioidy

Prowadzono badania i obserwacje pod kątem skuteczności suplementów i innych substancji w leczeniu polineuropatii po chemioterapii:

- Witaminy E, witaminy B6, lewokarnityny (acetylo-L-karnityna), glutaminy, glutationu, kwasów tłuszczowych omega-3, magnezu, wapnia, kwasu alfa-liponowego,
- N-acetylocysteiny.

Niestety, na razie żadna substancja chemiczna ani lek nie uzyskały rekomendacji w profilaktyce neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią. Ich działanie może mieć działanie wspomagające lub suplementujące niedobory, ale nie potwierdzono ich działania terapeutycznego.

Najważniejsze w farmakologicznym łagodzeniu objawów polineuropatii jest Twoja ścisła współpraca z lekarzem oraz prowadzenie dzienniczka objawów, w którym codziennie wieczorem wpisujesz stopień ich nasilenia (w skali od 0 do 10). Skuteczność leku określa się jako min. 50% redukcję dolegliwości.

Czy polineuropatię po chemioterapii da się wyleczyć?

Polineuropatia jest chorobą przewlekłą i z reguły towarzyszy Ci przez całe życie. Są też takie polineuropatie, których objawy mogą ustąpić całkowicie i nigdy nie nawrócić. Przykładem są polineuropatie toksyczne, związane np. z leczeniem przeciwnowotworowym. Odstawienie leku na wczesnym etapie polineuropatii (o ile jest to w ogóle możliwe) może spowodować trwałe wycofanie się objawów.

Polineuropatia indukowana po chemioterapii

Neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią jest jednym z najczęstszych skutków ubocznych wywoływanych przez leki przeciwnowotworowe, z częstością występowania od 19% do ponad 85%. Klinicznie jest to głównie neuropatia czuciowa, której mogą towarzyszyć zmiany motoryczne i autonomiczne o różnym nasileniu i czasie trwania.

Do głównych grup leków przeciwnowotworowych, które powodują uszkodzenie obwodowych neuronów czuciowych, ruchowych i autonomicznych, co skutkuje rozwojem polineuropatii obwodowej, należą: pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna), epotilony (iksabepilon), taksany (paklitaksel, docetaksel), alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna), leki drobnocząsteczkowe, takie jak: leki immunomodulujące (talidomid) oraz inhibitory proteasomów (bortezomib), a także koniugaty przeciwciała z lekiem cytotoksycznym (brentuksymab vedotin). Częstość występowania neuropatii obwodowej jest zależna od zastosowanego leczenia i jest najwyższa w przypadku pochodnych platyny (70–100%), taksanów (11–87%), talidomidu (20–60%) oraz iksabepilonu (60–65%). Toksyczność może wystąpić po podaniu dużej dawki pojedynczej lub po skumulowanej ekspozycji. Klinicznie polineuropatia obwodowa indukowana chemioterapią objawia się deficytami funkcji czuciowych, motorycznych i/lub autonomicznych o różnym nasileniu. Obserwowane objawy mają różną



intensywność i czas trwania, od ostrych, przemijających doznań termicznych, do trwałych zmian w nerwach obwodowych, którym towarzyszy przewlekły ból i nieodwracalne uszkodzenie nerwów. Objawy czuciowe zwykle pojawiają się jako pierwsze oraz obejmują stopy i dłonie. Często występują jako typowa neuropatia „rękawiczkowa i skarpetkowa”, z najbardziej dystalnymi częściami kończyn wykazującymi największe ubytki. Objawy obejmują drętwienie, mrowienie, parestezje i dysestezje wywołane dotykiem oraz ciepłą lub chłodną temperaturą. Ponadto, często występują bolesne odczucia, w tym spontaniczne pieczenie, rażenie lub ból przypominający porażenie prądem elektrycznym, a także przeculica bólowa, utrudniająca codzienne funkcjonowanie chorych oraz zmniejszająca komfort życia. Objawy ruchowe występują rzadziej niż czuciowe i z reguły przybierają postać dystalnego osłabienia, zaburzeń chodu oraz równowagi oraz zaburzeń ruchów. W ciężkich przypadkach polineuropatia może prowadzić do niedowładu, całkowitego unieruchomienia pacjenta i ciężkiej niepełnosprawności. Częściej niż objawy autonomiczne występują zaburzenia czucia, które zwykle obejmują hipotonię ortostatyczną, zaparcia oraz zaburzenia funkcji seksualnych lub moczowych.

Na rozwój i nasilenie polineuropatii po terapii onkologicznej wpływ mają także dodatkowe czynniki:



• choroby współistniejące

(cukrzyca, przewlekła choroba nerek, porfiria, błonica, czerwonka, choroba alkoholowa, choroby autoimmunologiczne, miażdżycza naczyń obwodowych)



• niedobory pokarmowe

(niedobór witamin B1, B6 i PP)



• przebyta radioterapia

Pochodne platyny

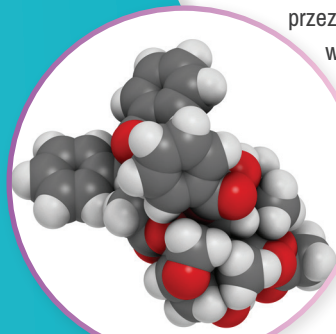
Pochodne platyny (cisplatyna, oksaliplatyna, karboplatyna) są szeroko stosowane w leczeniu kilku typów guzów litych. Oksaliplatyna jest wskazana w leczeniu guzów przewodu pokarmowego (zaawansowany rak jelita grubego, przełyku, żołądka, wątroby i trzustki), natomiast cisplatyna i karboplatyna znajdują zastosowanie w leczeniu innych typów nowotworów (drobnokomórkowy rak płuc, jąder, jajnika, mózg, rak macicy i pęcherza).

Ostra i przewlekła neurotoksyczność po chemioterapii opartej o pochodne platyny jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do wydłużenia czasu wlewu, redukcji dawek, opóźnień w leczeniu lub nawet zaprzestania leczenia. Neuropatia obwodowa indukowana cisplatyną występuje w sposób zależny od czasu i dawki. Początek neuropatii może być zmienny:

- Od wystąpienia objawów po pierwszej dawce lub dopiero po 12 cyklach terapii. Neuropatia obwodowa rozwija się po skumulowanych dawkach powyżej 350 mg/m², a przy skumulowanej dawce 500–600 mg/m² występuje u 92% pacjentów.
- Karboplatyna jest mniej toksyczna, a neuropatię obserwuje się u 13–42% pacjentów.
- Oksaliplatyna może wywoływać działania niepożądane takie jak: mielotoksyczność (uszkodzenie szpiku) oraz ostra i przemijająca neuropatia jelitowa i obwodowa, która rozwija się u prawie 65–98% pacjentów w ciągu kilku godzin od infuzji oksaliplatyny w dawce od 85 mg/m² do 130 mg/m² i może trwać do 5–7 dni. U pacjentów otrzymujących 12 cykli chemioterapii objawy mogą utrzymywać się do 21 dni lub dłużej.

Taksany

Grupa taksanów obejmuje cytostatyki takie jak: paklitaksel, docetaksel i kabazytaksel, stosowane w leczeniu różnych typów raka, w tym raka jajnika, raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc i raka prostaty. Częstość występowania neuropatii obwodowej przy zastosowaniu taksanów waha się od 11% do 87%, przy czym najwyższe wskaźniki odnotowano w przypadku paklitakselu. Neuropatia wywołwana przez taksany zwykle objawia się jako dominująca neuropatia czuciowa, dotykająca głównie włókien czuciowych o małej średnicy, objawiająca się zwykle parestezjami, dysestezjami, drętwieniem, utratą zręczności, głównie w palcach rąk i nóg (objawy rękawiczkowo-skarpetkowe); mogą jednak pojawić się inne lokalizacje. Objawy mogą wystąpić kilka dni po pierwszej dawce, są zależne od dawki i mają tendencję do poprawy po zaprzestaniu leczenia. U niektórych pacjentów objawy mogą utrzymywać się od roku do 3 lat po zakończeniu terapii, a czasem przez całe życie.



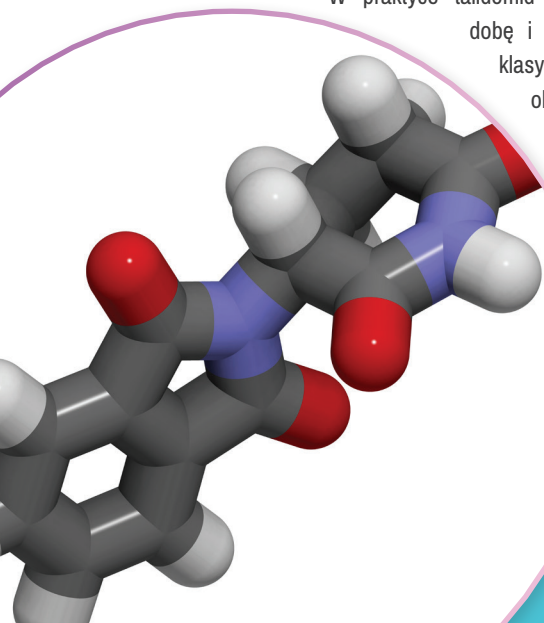
Epotilony

Epotilony, reprezentowane głównie przez iksabepilon, analog epotilonu B i saġopilon są stosunkowo nowymi lekami przeciwnowotworowymi stosowanymi w leczeniu opornego raka piersi. Częstość występowania neuropatii obwodowej dla iksabepilonu oszacowano na około 67%, przy czym częstość występowania ciężkiej neuropatii obwodowej wahała się od 1% u wcześniej nieleczonych pacjentów do 24% pacjentów już leczonych innymi chemioterapeutykami. Ponieważ iksabepilon jest zarejestrowany dla pacjentów niereagujących na inne dostępne chemioterapie, częstość występowania mieści się zwykle w wyższych zakresach. Kliniczna manifestacja neuropatii wywołanej przez epotilony przedstawia się jako łagodna lub umiarkowana dominująca neuropatia czuciowa, dotykająca głównie włókna czuciowe o małej średnicy, zwykle objawiająca się parestezjami, drętwieniem oraz bólem stóp i dłoni (objawy rękawiczkowo-skarpetkowe); mogą jednak pojawić się inne lokalizacje. Neuropatia ruchowa jest rzadsza, ale możliwa. Zwykle poprzedza ją neuropatia czuciowa i może objawiać się łagodnym osłabieniem mięśni, czyli trudnościami w wchodzeniu po schodach. Objawy autonomiczne są bardzo rzadkie i obserwuje się je u mniej niż 1% pacjentów. Objawy są zależne od dawki i zwykle ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Leki immunomodulujące (talidomid)

Chociaż skuteczność talidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim poprawia istotnie wyniki leczenia, skutki uboczne wywołane przez talidomid mogą obniżać jakość życia pacjentów. Neuropatia obwodowa wywołana talidomidem występuje u 25–75% pacjentów, z częstością i ciężkością zależną od dawki. Ryzyko neurotoksyczności wzrasta w sposób zależny od dawki, aż do skumulowanej dawki 20 g.

W praktyce talidomid podaje się w maksymalnej dawce 200 mg na dobę i przez ograniczony czas trwania leczenia. Oprócz klasycznych objawów czuciowych i oznak neuropatii obwodowej (objaw skarpetek i rękawiczek), w ciężkich przypadkach talidomid może wywoływać zaburzenia motoryczne oraz autonomiczne objawy żołądkowo-jelitowe i sercowo-naczyniowe. U około 15% pacjentów polineuropatia może prowadzić do przerwania leczenia.



Alkaloidy barwinka

Grupa ta jest powszechnie stosowana w leczeniu różnych nowotworów, takich jak: chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, rak jądra i niedrobnokomórkowy rak płuca. Wszystkie alkaloidy barwinka wywołują neuropatię czuciowo-ruchową, która jest zależna od dawki. Objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Ból w dłoniach i stopach może być wczesnym objawem. Inne objawy obejmują osłabienie mięśni, w tym prostowników nadgarstka oraz osłabienie i skurcze mięśni grzbietowych. Najbardziej neurotoksycznym lekiem z grupy alkaloidów barwinka jest winkrystyna. Neurotoksyczne działanie winkrystyny obserwuje się przy skumulowanych dawkach 4 mg/m². Winkrystyna indukuje neuropatię aksonalną, wywołuje dystalną degenerację czynnościową, a neuropatia obwodowa wywołana winkrystyną związana jest z bólem. Neurotoksyczność może wystąpić przy dawkach 1,4 mg/m² na tydzień z objawami czuciowymi i bolesnymi parestezjami, które pojawiają się jako pierwsze. Osłabienie dystalne występuje zwykle po dawkach powyżej 6–8 mg/m². Objawy autonomiczne występują nawet u jednej trzeciej pacjentów. Objawy i częstość występowania neuropatii rosną wraz ze wzrostem dawek kumulacyjnych i częstszym dawkowaniem.



Inhibitory proteasomu (bortezomib)

Neuropatia wywołana bortezomibem ma charakter symetrycznej, dystalnej neuropatii czuciowej z dominującymi objawami bólowymi. Dominuje obecność dolegliwości bólowych w zakresie opuszków palców oraz parestezji w zakresie dłoni i stóp. Nie wykazano korelacji pomiędzy skumulowaną dawką leku i/lub czasem trwania terapii (liczba cykli bortezomibu) a wystąpieniem dolegliwości bólowych.

