

Stomatitis

kao posledica upotrebe leka Everolimus

Stomatitis je upala sluzokože usne duplje i jedan je od najčešćih neželjenih reakcija na lek everolimus. Tokom uzimanja everolimusa ili drugih lekova iz grupe mTOR inhibitora do 70% pacijenata iskuši ovu neželjenu reakciju u različitom stepenu. Učestalost neželjenih reakcija gradusa 3 i 4 je mala i kreće se od 6-9% uz zavisnosti od bolesti za čije lečenje je everolimus upotrebљavan. Promene su nekad toliko izražene da je neophodno obustaviti tretman do njihovog saniranja. Trajni prekid terapije uzrokovani stomatitism bio je redak (2%). Stomatitis se najčešće javlja pre isteka prvog a do kraja drugog meseca od početka terapije mTOR inhibitorima i prolaznog je karaktera.¹



Stomatitis koji je posledica terapije mTOR inhibitorima počinje otokom i crvenilom sluzokoža koje oblažu usnu duplju. Mogu se javiti i ulceracije aftoznog tipa. Pomene su male, jasno ograničene, ovalne, sivkaste boje, oivičene crvenilom (eritemom) i javljaju se na nekeratiniziranoj sluzokoži usne duplje (tvrdi nepce, jezik, gingiva). Razlikuje se od mukozitisa koji je posledica hemoterapije i zračenja, kod kojih su promene nepravilne, eritemetozne i ulcerozne lezije koje se mogu spuštati i do gastrointestinalnog trakta. Pacijenti se mogu žaliti i na promene na unutrašnjoj strani obraza i ostaloj sluzokoži usta čak iako na njima nema ulceracija i prisutno je samo blago crvenilo. Pacijenti mogu imati senzacije u vidu bola u ustima, otežanog žvakanja i otežanog gutanja. Tegobe se kreću od umerene neprijatnosti prilikom uzimanja tečnosti i hrane do potpune nemogućnosti uzimanja tečnosti ili hrane zbog krvarenja i bola.¹

Agresivne preventivne mere mogu smanjiti učestalost i težinu stomatitisa, pa se preporučuje da se pacijenti prate od samog početka terapije i da se pri pojavi promena gradusa 2 i 3 terapija privremeno obustavi do oporavka.²

Lečenjem već postojećeg stomatitisa dolazi do ublažavanja simptoma (uključujući bol, krvarenje, probleme sa zubima i ishranom) i normalizacije stanja u roku od 7-14 dana. Dobra oralna higijena, promene u dijeti (ishrani), pravovremeno javljanje

ordinirajućem lekaru kao i sanacija usne duplje pre početka hemoterapije i terapije mTOR inhibitorima su ključni faktori za prevenciju stomatitisa.³

U SWISH studiji, koja je sprovedena na ženama obolenim od karcinoma dojke, dokazano je da se ispiranjem usne duplje steroidnim rastvorom 4x dnevno u trajanju od 2 minuta, u toku trajanja terapije lekom everolimus, broj pacijenta sa stomatitism značajno smanjio, kao i težina simptoma kod obolelih. Naime, u studiji nije bilo prijava slučajeva stomatitisa gradusa 3 i 4 a broj pacijentata sa stomatitism je bio znatno manji u poređenju sa drugim studijama u kojima nisu bile primenjene preventivne mere.

Preporuke za higijenu usta i zuba tokom trajanja terapije everolimusom



Ukoliko pacijent ne može da nabavi steroidni rastvor, redovno ispiranje usta rastvorom soli i sode bikarbonate, kao i komercijalnim rastvorima sa ili bez hlorheksidina mogu biti od pomoći pri prevenciji (Curasept 205, Parodontax, Aquafresh, Lacalut active, Fluorogal).

Preporučuje se pranje zuba uz upotrebu interdentalnih četkica nakon svakog obroka. Četkica za pranje zuba treba da je sa mekim vlaknima (npr Curaprox 5460 ili sl.), a pasta blaga (np. Parodontax ili neka dečja pasta za zube).

Treba izbegavati alkoholne rastvore (Listerine), hydrogen, jod i rastvore na bazi majčine dušice (Thymol).

Poželjne su redovne kontrole ordinirajućeg stomatologa. Za vreme terapije lekom everolimusom bilo bi dobro da pacijent svake dve nedelje ide na kontrolu kod ordinirajućeg stomatologa. Ukoliko to nije moguće stomatolog treba da obuči pacijenta ili staratelja o mogućim znacima i simptomima stomatitisa kako bi u slučaju pojave istih moglo na vreme da se reaguje i na taj način spreči prekid terapije.

Promene u ishrani



Treba izbegavati jako začinjenu hranu i gazirana pića, kiselo i slano. Izbegavati čvrstu, hrskavu ili hranu sa koricom, koja može da ošteti sluzokožu. Izbegavati vruću hranu i piće.

Rano praćenje, pravovremeno reagovanje i prilagođavanje doze leka su takođe bitni za ishod lečenja. Pacijenta treba savetovati da kontaktira nadležnog lekara odmah po pojavi prvih znakova neprijatnosti u ustima. Pravovremenim obaveštavanjem ordinarijućeg lekara i korigovanjem doze mogu se spreciti teža stanja (gradus 3 i 4)

Preporuke za zbrinjavanje stomatisa gradusa 1



Ukoliko se javi crvenilo sluzokože uz minimalne simptome i normalnu ishranu, neophodno je ispirati usta fiziološkim rastvorom i sodom bikarbonom (najmanje 4x dnevno), izbegavati derivate alkohola, hidrogena, joda i majčine dušice. Nema potrebe za korekcijom doze.

Preporuke za zbrinjavanje stomatisa gradusa 2



Ukoliko se javi krpaste ulceracije a pacijent može da jede i guta uz modifikovanu dijetu, neophodno je koristiti površinski anestetik (Xylocain 10%), Solco-

seryl ili rastvore za ispiranje usta na bazi kortikosteroida i izbegavati derivate alkohola, hidrogena, joda i majčine dušice. Takođe, treba prekinuti uzimanje leka dok se stanje ne popravi do gradusa 1, a onda nastaviti sa istom dozom leka. Ako se radi o ponovnoj pojavi promena gradusa 2, po regresiji promena do gradusa 1 treba redukovati dozu leka.

Preporuke za zbrinjavanje stomatisa gradusa 3



Kod gradusa 3 prisutne su ulcercije koje konfluiraju ili pseudomembrane uz krvarenje na najmanju traumu. Pacijent ne može adekvatno da se hrani i hidrira oralnim putem. Potrebno je koristiti površinski anestetik (Xylocain 10%), Solcoseryl ili rastvore za ispiranje usta na bazi kortikosteroida i izbegavati derivate alkohola, hidrogena, joda i majčine dušice. Treba prekinuti uzimanje leka dok se stanje ne popravi do gradusa 1, a onda nastaviti sa smanjenom dozom. Ako se u roku od 4 nedelje stanje ne popravi do gradusa 2, trajno prekinuti sa uzimanjem leka.

Preporuke za zbrinjavanje stomatisa gradusa 4



Kada se kod pacijenata javi nekroza tkiva uz izraženo spontano krvarenje, posledice koje ugrožavaju život ili simptomi koji ukazuju na pretnju koja ugrožava život govorimo o promenama gradusa 4. U tim slučajevima treba koristiti površinski anestetik, Solcoseryl ili rastvore za ispiranje usta na bazi kortikosteroida i izbegavati derivate alkohola, hidrogena, joda i majčine dušice. Prekinuti uzimanje leka.

Reference: 1. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. Ann Oncol. 2016; 27(3):519–525. 2. Votubia, tableta; 30x5 mg, Sažetak karakteristika leka, April 2016. 3. Everolimus- Adverse drug reaction management guide. www.cancercare.ns.ca/stp 4. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, Phase 2 trial. Lancet Oncol. 18(5), 654–662 doi:10.1016/S1470-2045(17)30109-2 (2017) (Epub ahead of print).Crossref, Medline, CAS)

Steroidni rastvor:

0,5mg/ml kortikosteroida,
Limunska kiselina, dinatrijum edetat, aroma, glycerin,
metilaparaben, propilen glikol, propilparaben, sorbitol
i voda.

Nakon ispiranja usta ovim rastvorom ili nekim od komercijalnih rastvora sat vremena ne sme ništa da se jede i piće.

Slani rastvor:

po $\frac{1}{2}$ kafene kašičice soli i sode bikarbune u čaši tople vode.