

מהלכה למעשה: הנחיות לטיפול Bone Modified Agents - 1

טל גרנות, אמירה מורג

בהתבסס על הנחה שגויה זו, היה מעט מידע אודות נפח המטופלים הצורכים טיפול זה, תופעות הלוואי, הסיבוכים והליך המעקב. מטרת עבודה זו היא להציג שני תהליכים הנוגעים לקבוצת תרופות זו: א. תהליך כתיבת הנחיות מבוססות ראיות לצוות הרפואי-סיעודי בנוגע לטיפול בחולים הנזקקים לתכשירי BMAs. ב. הליך הטמעת ההנחיות, שכלל ערכת מידע ארצית, בשיתוף העמותה לקידום הסיעוד האונקולוגי.

שכיחות גבוהה של גרורות גרמיות קיימת בקרב מטופלים, הסובלים ממחלות ממאירות מתקדמות על רקע גידולים מוצקים, אשר פוגעות באיכות החיים ומקצרות את משכם. Bone Modified Agents (BMAs) הינן תרופות לטיפול תומך, המונעות, מפחיתות ודוחות סיבוכי שלד על רקע מעורבות גרמית. עד לאחרונה, נחשבו תכשירי BMAs על ידי הצוות הרפואי והסיעודי לבעלי רעילות נמוכה ומיעוט סיבוכים, ולמעשה נתפסו כקבוצת תרופות "תמימה".

הפחתת מעבר מינרלים ובראשם סידן מהעצם לזרם הדם (Fitch & Maxwell, 2008). כתוצאה מפעילות זו של BP מופחת התהליך הליטי של העצם, ומופחת הסיכון להיפרקלצמיה ולהרס העצם. תכשירי ה-BP שונים במבנה המולקולארי שלהם ומכאן גם נגזרת השונות בפוטנציאל של כל תרופה (Aapro et al., 2008). מקובל לחלק את תכשירי ה-BP לשני דורות. ההבדל מתמקד במולקולת חנקן אשר נוספה לדור התכשירים השני, ואשר הפכה את התרופות לבעלות פוטנציאל טיפולי גדול יותר. לתרופות מהדור הראשון, בארץ בעיקר clodronate (Bonfos), יש חלון טיפולי צר עם מרווח מצומצם בין יעילות לרעילות. תרופות הדור השני, בארץ: pamidronate (Aredia), zoledronic acid (Zomera) הינן בעלות חלון טיפולי רחב יותר. לאחרונה התווספו תרופות על בסיס נוגדנים מונוקלונליים, הפועלות כנגד הגידול בעצם (לדוגמה denosumab). עם הכנסת הנוגדנים המונוקלונליים, התקבלה המלצה לקרוא לכלל קבוצות התרופות המיועדות לטיפול תומך במחלה גרורתית גרמית (BMAs) Modified Agents (Van Poznak, Von Roenn, & Temin, 2011). התרופות מסייעות למניעה, להפחתה ולדחיית הופעת סיבוכי שלד (Skeletal Related Events (SRE), להפחתת כאב, להורדת רמת הסיידן בדם, כמו גם לשיפור מסת העצם בקרב מטופלות הסובלות מאוסטאופורוזיס.

מבוא

בקרב מטופלים רבים הסובלים ממחלות ממאירות מוצקות (מ"מ), קיימת בשלב המתקדם של המחלה מעורבות גרמית. תופעה זו גורמת לירידה באיכות החיים ובמשכם, ומצריכה התערבות תרופתית ייעודית. ביטוייה העיקריים של מחלה גרמית גרורתית הם: כאבי עצמות, שברים פתולוגיים, תמט של חוליות עמוד השדרה, והפרעה מטבולית מאיימת חיים (Hypercalcemia) (Yarbro, Wujcik, & Gobel, 2011).

על-פי הספרות, התפלגות שכיחות הגרורות הגרמיות במ"מ הינה כדלקמן: 65%-75% שד וערמונית, 60% תירואיד, 30%-40% ריאות, 20%-25% כליה, 30%-40% שלפוחית שתן ו-14%-45% מלנומה (Aapro et al., 2008; Lipton et al., 2009). נתונים אלה מצביעים על אוכלוסיית מטופלים אמבולטורית גדולה, המצריכה התייחסות סיעודית ייחודית, אשר תשפיע על אופי אשפוזי היום בבתי החולים ובקהילה.

עד לאחרונה, קבלו מטופלים אשר סבלו מגרורות גרמיות תרופות ממשפחת הביספוספונטים (BP). מנגנון פעולת התרופות מבוסס על עיכוב פעולת האוסטאוקלסטים בתהליך פירוק העצם, ועל

טל גרנות, MA, RN, היחידה לאונקולוגיה של השד, מרכז דוידוף אמירה מורג, MA, RN, מנהלת הסיעוד מרכז דוידוף, קמפוס בילינסון, מרכז רפואי רבין | amiramo@clalit.org.il

5. מהימנות ומאפשרות הטמעה שיטתית ובקרה לאורך זמן ביחידות השונות.
6. בעלות סטנדרטים מדידים שיאפשרו בקרת איכות פנימית וניטור חיצוני.
7. מאפשרות הליך ישים ובר ביצוע של העברת ידע, מדיניות ונהלים.

שלושה מאמרי מפתח נמצאו עונים על הגדרה זו:

8. הנחיות של פאנל מומחים אירופאי שסקר את כלל הנושאים הנוגעים למתן ביספוספונטים בגידולים מוצקים, ללא התמקדות בסוג מחלה אחד (Aapro et al., 2008).
 9. הנחיות תקפות שהתייחסו למתן BMAs בקרב חולות סרטן שד גרורתי (Hillner et al., 2003).
 10. הנחיות למתן BMAs או נוגדן ביולוגי denosumab בסרטן שד גרורתי (Van Poznak et al., 2011).
- מאמרים נוספים אשר עלו בסקירה עסקו בסוגיות הנוגעות לסיבוכי הטיפול ב-BMAs ומניעתם, בעיקר נמק של עצמות הלסת ופגיעה בתפקוד הכלייתי (Berenson, 2005; Body, Coleman, Clezardin, Ripamonti, Rizzoli, & Aapro, 2007; Bujanda et al., 2007; Diel et al., 2007; Humphreys, Soiffer, & Magee, 2005; Weitzman et al., 2007; Woo, Hellstein, & Kalmar, 2006) כמו גם בהכנת המטופלים לטיפול, והדרכתם להתמודדות עם תופעות הלוואי ומניעתן (Aapro et al., 2008; Fitch & Maxwell, 2008).

בסיומ סקירת הספרות הראשונית החל תהליך הכתיבה, אשר כלל מספר תתי פרקים: מידע כללי, תפקידן העיקרי של התרופות ממשפחת BMAs, התוויות לטיפול, הוריות נגד, אינטראקציות בין תרופתיות, משך מתן לאורך זמן, תופעות לוואי עיקריות, סיבוכים, התייחסויות מיוחדות, התאמת מינון תרופה על פי תפקוד כלייתי, הנחיות לצוות המטפל, תרשים זרימת מטופלים מההחלטה הטיפולית ועד לביצועה, וכתיבת דפי מידע ייעודיים למטופלים (נספח 1).

שלב נוסף בגיבוש ההנחיות, כלל יצירת קשר עם צוות היחידה לרפואת פה ולסת, במטרה לגבש הסכמות מבוססות עובדות משותפות על אופן ועיתוי הפניית המטופלים. הליך כתיבת ההנחיות חשף נושאים אשר לגביהם היתה הסכמה מבוססת עובדות, ומאידך נושאים אשר לגביהם נמצאו חילוקי דעות בין כותבי ההנחיות השונים, כמו גם היעדר מידע עובדתי מוצק. סוגיה זו חייבה שיתוף פעולה בין הכותבים לבין הצוות הרפואי במכון, על מנת לגבש הסכמות ולתת הנחיות ישימות לצוותים הרפואיים. אופן גיבוש ההסכמות יורחב בהמשך בפרק הדיון.

הסכמות וחילוקי דעות

הסכמות מבוססות עובדות בספרות

1. הוריות להתחלת טיפול ב-BMAs – בכל סוגי הגידולים הסולדידים, למעט סרטן שד וערמונית, מומלץ להתחיל טיפול מרגע אבחון הגרורות (Aapro et al., 2008). בסרטן שד גרורתי ההמלצה היא להתחיל טיפול מרגע אבחון ראשוני של הרס גרמי בצילום שלד, PET CT, או מיפוי עצמות פתולוגי משולב

בעבר, בהשוואה לטיפול כימי, נתפסה קבוצת תרופות זו על ידי הצוות המטפל כקבוצת תרופות עם רמת מסוכנות נמוכה, מיעוט תופעות לוואי, ולמעשה כמעט "תמימה".

בהתבסס על הנחה שגויה זו, חסרו נתונים הנוגעים לנפח המטופלים הנזקקים לטיפול ב-BMAs, למאפייני תופעות הלוואי ולאופיים, לסיבוכי טיפול, מספרם, תדירותם ועוצמתם. בנוסף, עד כה, לא הייתה הסכמה בין הצוותים הרפואיים לגבי הליך הכנת החולה לטיפול ב-BMAs.

במהלך העשור האחרון החלו להופיע מאמרים, המתארים את אחד הסיבוכים המשמעותיים הקשורים למתן BMAs שהינו נמק של עצמות הלסת – Osteonecrosis of the Jaw (ONJ). זהו סיבוך נדיר ששכיחותו אינה עולה על 1% אך הוא קשה לטיפול. סיבוך זה נצפה בעיקר אצל מטופלים שקבלו ביספוספונטים מהדור החדש או Denosumab. מידע על תופעה זו יצר שיח חדש לגבי אבטחת איכות במתן BMAs (Bujanda, Sarmiento, Cabrera Suarez, & Morales, 2007; Diel et al., 2007; Weitzman et al., 2007). מטרת המאמר היא לתאר את הליך כתיבת ההנחיות לטיפול במטופלים המקבלים תרופות ממשפחת BMAs, ואת הליך היישום וההטמעה הראשונה בקרב המטופלים.

שיטות

מסגרת ההנחיות למתן טיפול איכותי ובטוח של BMAs נבנתה בהתאם להמלצות ASCO/ONS, שהופיעו במאמרם של Jacobson et al. (2009), המתאר הליך גיבוש כללי בטיחות במתן טיפול כימי, ומנחה עבודה מבוססת ראיות (EBP) Evidence Based Practice. על מנת להקיף את הנושא על כל רבדיו – בוצעו, בחסות העמותה לקידום הסיעוד האונקולוגי בישראל, "סיעור מוחות" וסקירת ספרות על ידי מספר אחיות ממרכזים אונקולוגיים שונים, כמו גם מיחידות שונות באופיי: אשפוזי, יום, מחלקות אשפוז ומרפאות. תהליך סקירת הספרות התבסס על מיפוי וניפוי הנושאים העיקריים להם יכתבו ההנחיות. הסקירה העלתה כי מדובר בארבעה תחומים עיקריים בהם נהוג לתת BMAs:

- גרורות גרמיות על רקע מחלות ממאירות מוצקות (ממ"מ)
- מיאלומה נפוצה (Multiple Myeloma)
- Hypercalcemia בקרב מטופלים שאינם חולים אונקולוגים
- טיפול מניעתי למטופלים בסרטן שד/ערמונית בשלב מוקדם.

קבוצת העבודה החליטה להתמקד בשלב ראשון בהנחיות לטיפול בגרורות גרמיות על רקע ממ"מ. ובהמשך לכתוב הנחיות לחולי מיאלומה נפוצה.

סקירת הספרות כוונה להנחיות תקפות של איגודים רפואיים וסיעודיים, המקובלים על ידי הצוות הרפואי והסיעודי בארץ. ההנחיות על-פי (Jacobson et al., 2009):

1. ישימות ביחידות אונקולוגיות שונות.
2. מובנות ובעלות הגיון קליני פנימי.
3. כוללות מטרות מוגדרות וברורות השגה, מבחינת משאבים.
4. מבוססות עובדות ומתקפות.

במוכנות הצוותים לאמץ ולמסד עקרונות עבודה שיטתיים ואחידים. נושאים שלגביהם יש הסכמות מבוססות עובדות הוכנסו להנחיות הכתובות, תוך יצירת תשתית מתאימה לביצוען, לדוגמא: בניית תרשים זרימה של מטופלים משותף לפה ולסת ולמערך האונקולוגי, והגברת מודעות הצוות הסיעודי לחשיבות ההדרכה בנושא שמירה על הגיינת הפה. בנושאים שלגביהם נמצאו חילוקי דעות בספרות, ו/או שלא נמצא מידע מבוסס עובדות מספק, נערכו דיונים רב מקצועיים על מנת לגבש הסכמות מקומיות.

- הפחתת מינון Aredia (pamidronate) בנוכחות הפרעה בתפקודי כליה – נבנתה טבלת מינונים מדורגת, בדומה להפחתת Zomera ביחס לרמות קריאטינין (נספח 1) (Zomera Prescribing Information, 2011).
- זיהרות מיוחדת במתן NSAIDs במקביל למתן BP - למרות שעדות להנחיה זו נמצאה במקור ספרותי אחד בלבד אך משמעותי (Aapro et al., 2008), הוחלט לאמץ את ההנחיה.
- בדיקות דם לפני כל טיפול – התקבלה החלטה לבצע בדיקת סידן (Ca) בדם לפני כל טיפול ואילו אלקטרוליטים כגון זרחן (P) ומגנזיום (Mg) אחת ל-3 חודשים.
- הערכה דנטלית – לא נקבע בספרות מי הגורם המומלץ להעריך את מצב הפה לפני התחלת טיפול, כמו גם תדירות המעקב. צוות העבודה החליט, כי תינתן עדיפות להפניית המטופלים לפה ולסת, לאור הידע והמומחיות שלהם בתחום. בנוסף נקבע, כי תתבצע הערכה שגרתית של מצב הפה אחת לשנה, כאשר מטופלי ראש צוואר או אחרים עם הגיינת פה ירודה, יופנו למעקב אחת לחצי שנה.

תוצאות

במהלך השנים 2010–2011 החל תהליך לכתיבת הנחיות לטיפול ב-BMAs בתחומים של קבלת החלטות, הכנת המטופל, אומדן, התערבות ומעקב אחר מטופלים. גובשו הנחיות כתובות במרכז דיודוף לסרטן – קמפוס בילינסון, והחל תהליך הטמעת ההנחיות בעבודת השגרה של הצוותים. הטמעת ההנחיות חייבה העלאת המודעות והכשרה של כלל הצוותים הרפואיים והסיעודיים במערך האונקולוגי. נקבעו דרכי עבודה אחידות ומשותפות לגבי אופן ההחלטה על טיפול ב-BMAs, מועד הפנייה ראשוני למרפאת פה ולסת, אומדן מצב הפה, והכנת המטופל לקבלת הטיפול, כולל מתן מידע כתוב (דפי אומדן, מידע על תרופות, והפניה לפה ולסת (נספח 1). בנוסף, נקבעו אופני מעקב וליווי רציפים באשפוז יום בטיפולים חוזרים על פי ההנחיות.

שיתוף הפעולה בין צוותי אונקולוגיה ופה ולסת הביא לשיפור ההכנה של המטופלים לקראת הטיפול, ומרבית המטופלים נבדקים במרפאת פה ולסת טרם התחלת טיפול ב-BMAs. מרבית המטופלים מקבלים דפי מידע כתובים במרפאות, ומתקיימת הערכה שגרתית באשפוז יום לפני כל טיפול. מעקב מוקפד של תפקודי כליה מתבטא בכך, שמטופל אשר מסיבה כלשהיא לא בצע בדיקות, לא יקבל טיפול ביום המתוכנן וטיפולו ידחה עד הגעתו עם בדיקות עדכניות.

- עם כאב מקומי. בסרטן הערמונית הדעות חלוקות לגבי עיתוי תחילת הטיפול (נספח 1).
2. רגישות ל-BMAs, פגיעה כלייתית קשה (קריאטינין $>3.0\text{mg}\%$) והיפוקלצמיה ($<8.5\text{mg}\%$) מוגדרות כהתוויות נגד (Aapro et al., 2011; Zomera Prescribing Information, 2008).
 3. קיימות הנחיות אחידות (נספח 1) לגבי **משך מתן** לכל סוג תרופה ממשפחת BMAs, כטיפול יחיד (Karch, 2006); המחלקה לפרמקולוגיה ורוקחות, 2010).
 4. **טיפול שני** תחת מתן BMAs - עד 2011 הוסכם כי יש להפסיק טיפול ב-BMAs בזמן טיפולי שניים חודרניים, כולל עקירות, על מנת למנוע התפתחות ONJ ולחדשו רק לאחר מספר חודשים (Diel et al., 2007; Weitzman et al., 2007). ההנחיות העדכניות (מועצה מדעית, ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל, 2011; Van 2011; Poznak et al., 2011) מחדדות את הצורך בביצוע הערכה דנטלית וטיפולים חודרניים נדרשים, עוד לפני התחלת הטיפול ב-BMAs. במידה וקיים צורך בטיפול דנטלי חודרני במקביל לטיפול ב-BMAs, יש מקום לשיקול רפואי ואין הנחייה גורפת להפסיקן בשל זמן מחצית חיים ארוך של התרופות.
 5. קיימת הסכמה לגבי **הפחתת מינון** במתן zoledronic acid בהתאם לרמות קריאטינין (נספח 1), כמו גם בנושא הצורך למעקב אחר רמות קריאטינין לפני כל טיפול (Zomera Prescribing Information, 2011).
 6. קיימת הסכמה לגבי ביצוע **בדיקות דם** לרמת קריאטינין לפני כל טיפול (Aapro et al., 2008).

נושאים שניים במחלוקת או שלא נמצא לגביהם מידע עובדתי מספק

1. אופן הפחתת מינון של Pamidronate בהתייחס לרמות קריאטינין.
2. פריט ספרות אחד גרס שיש לנקוט זיהרות מיוחדת במתן NSAIDs במקביל למתן BP (Aapro et al., 2008). לא נמצאו עדויות נוספות בהתייחס לסוגיה זו.
3. משך הזמן הכולל (בשנים) שבו יש לתת BMAs – Hillner et al., (2003) גורסים כי למטופלות סרטן שדי יש לתת טיפול, כל עוד הטיפול נסבל ללא תופעות לוואי חמורות וללא ירידה בתפקוד. מפרסומים מאוחרים יותר עולה, שסיבוכי טיפול כגון ONJ מופיעים בשכיחות גבוהה יותר, אצל מטופלים הנחשפים למתן העולה על שנתיים. מכאן קיימת המלצה בקרב חלק מהמומחים (Aapro et al., 2008; Van Poznak et al., 2011) כי לאחר שנתיים של טיפול רציף כל 4 שבועות, ניתן לרווח את הטיפולים (כל חודשיים שלושה).
4. הנחיות לגבי פרק הזמן בו יש לעקוב אחר רמות Ca, P, Mg.
5. הנחיות לגבי תדירות מעקב דנטלי.

דיון

מעבר משיטות עבודה הנסמכות על ניסיון ותחושות אישיות לשיטות עבודה מבוססות עובדות (EBP) ונהלים הבאים בעקבותיהם, תלוי

Fitch, M. I., & Maxwell, C. (2008). Bisphosphonates therapy for metastatic bone disease: The pivotal role of nurses in patient education. *ONF*, 35(4), 709-713.

Hillner, B. E., Ingel, J. N., Chebowski, R. T., Gralow, J., Yee, G. C., Janjan, N.A., ... Brown, S. (2003). American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of Bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 21, 4042-4057.

Humphreys, B. D., Soiffer, R. J. & Magee, C. C. (2005). Renal failure associated with cancer and its treatment: An update. *Journal of American Society of Nephrology*, 16, 151-161.

Jacobson, J. O., Polovich, M., McNiff, K. K., LeFebvre, K. B., Cummings, C., Galioto, M, ... McCorkle, M. R. (2009). American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Journal of Clinical Oncology*, 10:5469-5475.

Karch, A. M. (2006). Lippincott's Nursing Drug Guide. MS Publisher, Lippincott & Williams, pp 920, 1242.

Lipton, A., Uzzor, R., Amato, R. J., Ellis, G. K., Hakimian, B., Roodman, D., ... Smith, M. R. (2009). The science and practice of bone health in oncology: Managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7(7), 1-26.

Perazella, M. A & Markovitz, G. S. (2008). Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney International*, 74, 1385-1393.

Van Poznak, C. H., Von Roenn, J. H., Temin, S. (2011). American Society Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update: Recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *Journal of Oncology Practice*, 1, 117-121.

Weitzman, R., Sauter, N., Eriksen, E. F., Tarassoff, P. G., Lacerna, L. V., Dias, R., ... Hohneker, J. A. (2007). Critical Review: Update recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw – May 2006. *Critical Review in Oncology/Hematology*, 62,148-152.

Woo, S. B., Hellstein, J. W., Kalmar, J. R. (2006). Systemic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine*, 144, 753-761.

Yarbro, C. H., Wujcik, D., & Gobel, B. H. (Eds.) (2011). *Cancer nursing - principles and practice*. (7th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett (pp. 1128).

Zomera Prescribing Information - Approved by MOH Apr. 2011.

מסקנות והמלצות

מאמר זה משקף הליך גיבוש הנחיות אחידות למתן BMAs במחלות ממאירות מוצקות, ומספק עקרונות בטיחות בהכנה, במתן ובמעקב אחר מטופלים.

הצלחת הפרויקט תלויה במידה בה ייושמו ההמלצות כלשונן ויהפכו להליך שגרתי בטיפול בחולה.

במטרה לבחון את בטיחות ואיכות הטיפול על פי מדדים מדידים (ידע מטופלים, מצב תפקודי כליה, מצב היגיינת פה, שביעות רצון, סיבוכים), מומלץ לערוך בקרת יישום ההנחיות באופן מתמיד ולבחון את הממצאים, הן במידת היישום וההטמעה של ההנחיות והן את תוצאות המדדים שנבדקו, לשם קיום הליך שיפור מתמיד וקבלת החלטות בהתאם.

מקורות

המחלקה לפרמקולוגיה ורוקחות. (2010). פנקס התרופות, שירותי בריאות כללית <http://clalit-drugformulary:8060/MainSite/IddefaultMain.aspx>

מועצה מדעית, ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל. (2011). "ועדת הסכמה: מניעה וטיפול באוסטאונקרוזיס של הלסתות על רקע טיפול בביספוספונטים", נייר עמדה, 8.

Aapro, M., Ahrhamsson, P. A., Body, J. J., Coleman, R. E., Colemer, R., Costa, L., ... Thurlimann, B. (2008). Guidance on the use of Bisphosphonates in solid tumors: Recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology*, 19, 420-432.

Berenson, J. R. (2005). Recommendations for Zoledronic Acid Treatment of patients with bone metastasis. *The Oncologist*, 10, 52-62.

Body, J. J., Coleman, R., Clezardin, P., Ripamonti, C., Rizzoli, R. & Aapro, M. (2007). International Society of Geriatric Oncology (SIOG) practice recommendations for the use of Bisphosphonates in elderly patients. *European Journal of Cancer*, 43, 852-858.

Bujanda, D. A., Sarmiento, U. B., Cabrera Suarez, M. A., & Morales, J. A. (2007). Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Annals of Oncology*, 18, 556-560.

Diel, I. J., Fogelman, I., Al-Nawas, B., Hoffmeister, B., Migliorati, C., Gligorov, J, ... Aapro, M. S. (2007). Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate - associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino-and non-aminobisphosphonates? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 64(3), 198-207.

התוויות לטיפול בביספוספונטים למחלה גרורתית גרמית על רקע גידולים מוצקים

התוויות לטיפול ב-BP במחלה גרורתית גרמית:

- באופן כללי, המלצות הספרות הן התחלת מתן BP מרגע אבחון מחלה גרמית גרורתית, גם אם זו אינה סימפטומטית (Aapro et al., 2008).
- לגבי **סרטן שד**, המלצות הספרות הן התחלת מתן BP מרגע אבחון ראשון של הרס גרמי בצילום שלד, קליטה פתולוגית בהדמיית PET או CT, או מיפוי עצמות פתולוגי, המשולב עם כאב מקומי. יש לציין שמיפוי עצמות פתולוגי כשלעצמו אינו מהווה אינדיקציה להתחלת טיפול (Hillner et al., 2003).
- לגבי **סרטן הערמונית** - הדעות חלוקות. יש הגורסים שהתחלת טיפול ב-BP תתבצע רק בנוכחות מחלה גרמית גרורתית שעמידה לטיפול הורמונאלי (Aapro et al., 2008), ויש הגורסים שראוי להתחיל מיד עם הוכחת מחלה גרמית בהדמיית

הוראות נגד למתן BP מכל סוג שהוא:

- אין לתת בשילוב עם תמיסות לעירוי המכילות סידן
- רגישות ידועה לתרופה
- הריון/הנקה
- פגיעה כלייתית קשה (קריאטינין בדם מעל 3.0 mg/dl) (Aapro et al., 2008)
- היפוקלצמיה

אינטראקציות בין תרופתיות:

- סותרים חומצה: מפחיתים ספיגת BP פומיים
- מלחי סידן: מפחיתים ספיגת BP פומיים
- תכשירי ברזל: מפחיתים ספיגת BP פומיים
- אמינוגליקוזידים: מגבירים פוטנציאל של היפוקלצמיה (Aapro et al., 2008)

משך מתן BP:

המלצות הספרות לגבי משך מתן BP במחלה גרמית גרורתית אינן חד משמעיות. בהתאם להנחיות American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Hillner et al., 2003) למטופלות עם סרטן שד ניתן טיפול ב-BP כל עוד הטיפול נסבל על ידי המטופלת, ללא תופעות לוואי חמורות, וכל עוד אין ירידה בתפקוד (Hillner et al., 2003). מפרסומים מאוחרים יותר עולה, שלנוכח העובדה שחלק מתופעות הלוואי החמורות, כגון אוסטאונקרוזיס, מופיעות בשכיחות גבוהה יותר אצל מטופלים החשופים למתן העולה על שנתיים, קיימת המלצה למתן BP לתקופה של שנתיים, ולאחר מכן ניתן לרווח את מתן התרופה או לחילופין להפסיקה (Aapro et al., 2008).

תופעות לוואי עיקריות של BP ודרכי מניעה:

- מרבית תופעות הלוואי הקשורות למתן BP, הן ברורות שליטה וטיפול.
- **ירידה ברמת סידן, Hypocalcemia** - למניעה ניתן להמליץ על סידן פומי בשילוב עם ויטמין D מתחילת הטיפול ב-BP (Aapro et al., 2008).
- **עלייה זמנית בכאבי העצמות** - ניתן לראות תופעה זו בעיקר בקרב מטופלים הסובלים מכאבי עצמות בטרם הוחל הטיפול ב-BP. למניעה ניתן לתת משככי כאבים.
- **Acute Phase Reaction** - תופעה זו מאופיינת בחום וכאבי שרירים. היא מופיעה אצל 15% עד 30% מהמטופלים, בעיקר אחרי הטיפול הראשון ובעיקר בתרופות ממשפחת ה-BP מהדור החדש. שיא הכאב והחום נע בין 48-24 שעות ונעלם אחרי כ-3 ימים. למניעה ניתן לתת משככי כאב.
- **תגובה מקומית** באתר ההזרקה - מאופיינת באודם מקומי ובכאב (Diel et al., 2007; Aapro et al., 2008; Fitch & Maxwell, 2008).

סיבוכים של BP:

- **נמק של עצם הלסת** (ONJ) Osteonecrosis of the Jaw זהו סיבוך נדיר (1%) אך בעייתי לפתרון, נצפה בעיקר אצל מטופלים המקבלים BP מהדור החדש. כ-60% מהמקרים של ONJ מופיעים לאחר התערבות כירורגית, ובעיקר עקירת שיניים, עקב זיהום בשן. הסיכון להתפתחות ONJ קשור כנראה למשך המתן של BP (הסיכון עולה במתן ממושך מעל שנתיים), למינון, כמו גם להיגיינת פה ירודה (Diel et al., 2007).
- **פגיעה בתפקוד הכלייתי:** מאופיינת בעליית הקריאטינין בסרום עד אפשרות של הרס טובולרי חריף, עם נזק כלייתי הפיך או תמידי. פגיעה כלייתית קשורה בדרך כלל למתן מהיר מדי של BP, הגורם לעלייה בלחץ התוך כלייתי (Aapro et al., 2008; Humphreys et al., 2005).

התייחסויות מיוחדות:

- **מטופלים קשישים:** בקבוצת זו הטיפול ב-BP מצריך זהירות יתר, עקב ירידה פיזיולוגית בתפקוד כלייתי, סיכוי גבוה למחלות רקע כגון סכרת, שימוש נפוץ בתרופות קבועות, ירידה במסת השריר והידרציה יומית פחותה (Aapro et al., 2008; Body et al., 2007).
- **תרופות נפרוטוקסיות:** - מומלץ להימנע ממתן BP יחד עם טיפול כימי נפרוטוקסי (למשל Cisplatin) באותו יום (Aapro et al., 2008; Body et al., 2007).

הכנת מטופל לטיפול ב-BP

- המלצה לבדיקת הפה על ידי רופא שיניים לפני תחילת הטיפול, ולסיים טיפולי שיניים חודרניים לפני תחילת טיפול ב-BP.
- מטופלים עם גורמי סיכון כגון: טיפול כימי במקביל והגינת פה ירודה ידועה, יש להפנות למרפאת פה ולסת (Aapro et al., 2008; Bujanda et al., 2007; Weitzman et al., 2011; Zomera Prescribing Information, 2011).
- הנחיה להימנעות מטיפולים חודרניים בחלל הפה במקביל לטיפול ב-BP.
- (Aapro et al., 2008; Bujanda et al., 2007; Weitzman et al., 2011; Zomera Prescribing Information, 2011).
- בדיקות דם להערכת התפקוד הכלייתי.

BP פומיים - הנחיות והדרכה

- clodronate (Bonafos) - מאושר לשימוש בחולות הסובלות מסרטן שד. ניתן לשקול לרשום לחולים שאינם יכולים או שאינם מעוניינים להגיע לבית החולים.
- תדירות מתן פומי: פעם ביום, 1600 מ"ג, בבת אחת.
- **הדרכת מטופלים לפני התחלת טיפול ב-BP פומי:**
- הדגשת חשיבות לקיחת התרופה באופן קבוע.
- המינון המקובל (אם אין הנחיה אחרת) 1600 מ"ג (2 כדורים של 800 מ"ג כ"א) בבת אחת או לחילופין, אם מינון הכדור הוא 400 מ"ג, בשתי מנות של 800 מ"ג בבוקר ובערב.
- שתיית מים שעה לפני נטילת התרופה על מנת לשמור על זרימה כלייתית טובה (Aapro et al., 2008).
- צום במשך שעה - לפני ולאחר לקיחת התרופה.
- מתן הסבר על תופעות לוואי: גירוי קיבה, כיבים, שלשולים.
- הנחייה להימנעות מביצוע פעולה חודרנית כלשהי בשיניים ובלסת בזמן טיפולים ב-BP.
- הנחיות למעקב תפקודי כליה במרפאות הקהילה - בדיקות דם.
- שמירת היגיינה של הפה במהלך הטיפולים.

BP במתן תוך ורידי - הנחיות והדרכה לצוות המטפל

IV Pamidronate (Aredia) 90 mg

- ניתן לפחות במשך שעתיים או יותר, כל 3-4 שבועות.
- הכנה: לדלל ב- 10 סמ"ק של Water for injection ולמהול בתוך 1000 סמ"ק תמיסת saline 0.45% או 0.9%, עם או בלי dextrose 5%. ניתן לשמור בטמפרטורת החדר עד 24 שעות.
- אין למהול בתמיסת Ringer או בכל תמיסה אחרת המכילה סידן. אין לתת עם תרופות נוספות במקביל (Karch, 2006).

- מומלץ להימנע ממתן טיפול אנטיביוטי נפרוטוקסי ו/או משתני לולאה במקביל לטיפול ב-BP, משום ששילוב זה מגביר את פוטנציאל אובדן הסיידן והמגנזיום בשתן (Bujanda et al., 2007).
- קיימת המלצה להימנע ממתן משככי כאב ממשפחת ה-NSAID's יחד עם BP באותו יום, כדי להפחית סיכון לירידה בתפקוד כלייתי, אך המלצה זו שנויה במחלוקת ואינה חד משמעית.
- **בדיקות הדמיה:** מומלץ להימנע מסמיכות בין יום בדיקות ההדמיה עם חומר ניגוד, ליום הטיפול ב-BP, על מנת להפחית את הסיכון לפגיעה בתפקוד הכלייתי.

התאמת מינון BP על פי תפקוד כלייתי:

Pamidronate (Aredia)*	Zoledronic Acid (Zomera)	ערכי פינוי קריאטינין CCT
90mg over 2-3h	4mg over 15 min	> 60 mL/min
60mg over 2-3 h	3.5mg	50 - 60 mL/min
60mg over 2-3h	3.3mg	40 - 49 mL/min
45mg over 2-3h	3mg	30 - 39 mL/min
אין המלצות זמינות		< 30 mL

המלצת צוות רפואי מרכז דוידוף בילינסון (Perazella & Markovitz, 2008)

- קיימת הסכמה גורפת בין המומחים השונים, לגבי החובה להפחית מינון zoledronic Acid בנוכחות פגיעה בתפקוד כליה, אך לגבי pamidronate אין הנחיות ברורות. הנחיות ASCO 2007 אינן חד משמעיות, אך המומחים ממליצים לשקול הפחתת מינון pamidronate בנוכחות פגיעה בתפקוד כליה, ולא להסתפק בהארכת משך זמן המתן.
- מטופלים עם הפרעה כלייתית לא מוסברת, אשר הופיעה בזמן מתן BP (עלייה של 0.5 מ"ג/ד"ל ברמת הקריאטינין בדם, לחולים עם קריאטינין בסיסי תקין (פחות מ-1.4mg%) או אצל מטופלים עם קריאטינין בסיסי בדם גבוה מ-1.4mg%, אשר העלו ב-1mg% את רמת הקריאטינין, יש לדחות מתן BP עד לשיפור רמות קריאטינין (Berenson, 2005; Hillner et al., 2003).

הנחיות לצוות הסייעודי למתן BP

- BP מופיעים בשתי צורות: פומית ותוך ורידית. על פי חלק מהספרות קיימת עדיפות למתן BP תוך ורידי, בגין אי הנוחות הקשורה בלקיחה פומית, תופעות לוואי גסטרו-אינטסטינליות, והסיכוי לתופעות לוואי בעיקר במצבים של היענות נמוכה (Aapro et al., 2008).

המשך נספח 1

שחרור החולה בסיום הטיפול - מידע והנחיות

- מתן הדרכה למטופל ומשפחתו לשמירת הגיינה קפדנית של הפה. הנחיה לשטיפות פה, שימוש בחוט דנטלי ובמחצצי שיניים.
- מתן הדרכה להקפדה על משטר בדיקות הדם בהתאם לפרוטוקול.
- מתן הדרכה לתופעות חריגות המחשידות לפגיעה בלסת: זיהום, נפיחות ורגישות חניכיים (Diel et al., 2007).
- לחולים עם סיכון לפתח אוסטאופניה, אוסטאופורוזיס או הפרעה אלקטרוליטית, ניתן להמליץ על נטילת vitamin D ותכשירי סידן, בתיאום עם הרופא המטפל (Bujanda et al., 2007; Fitch & Maxwell, 2008).

IV Zoledronic Acid (Zomera) 4 mg

ניתן במשך 15 דקות (אפשר יותר, אך אסור פחות), אחת ל-3 עד 4 שבועות (טווח מרווח זמן מינימאלי הוא 7 ימים). הכנה: יש לדלל ב- 5 סמ"ק של Water for injection ולמהול בתוך 100 סמ"ק תמיסת saline 0.9% או dextrose 5%. ניתן לשמור בקירור ולתת תוך 24 שעות (Karch, 2006).

IV Bonefos 1500 mg

ניתן במשך שעתיים כל 3-4 שבועות. הכנה: יש לדלל ב- 500 סמ"ק של saline 0.9%. ניתן לשמור בטמפרטורת חדר עד 24 שעות (המחלקה לפרמקולוגיה ורוקחות, 2010).

הדרכת מטופלים

הדרכת מטופלים לפני מתן BP תוך ורידי:

- הדרכה, הסבר ומתן מידע על תופעות לוואי צפויות.
- במקרה של טיפולי שיניים חודרניים יש להיוועץ ברופא המטפל.
- הנחייה אודות תדירות בדיקות הדם שיש לבצע.
- הפנייה לבדיקות דם לתפקודי כליה: קריאטינין וסידן ייבדקו לפני כל טיפול. למטופלים ללא הפרעה בתפקוד כלייתי וללא אירועים של הפרעה אלקטרוליטית, יש לקחת מגנזיום וזרחן אחת לשלושה חודשים. למטופלים עם הפרעה אלקטרוליטית, או ירידה ידועה בתפקודי כליה, ייבדקו כל האלקטרוליטים לפני כל טיפול.
- יש לבצע הערכת דנטלית של הפה והלסת לפני הטיפול הראשון. בנוסף מומלץ לבצע בדיקה דנטלית אחת לשנה, גם אם לא התפתחו תופעות לוואי או תלונות (Weitzman et al., 2007; Woo et al., 2006). במידה ומופיע חשד ל-Osteonecrosis של הלסתות, יש להפנות למרפאת פה ולסת.

הכנת מטופל לקבלת BP באשפוז יום:

- אומדן כאב - האם סובל מכאב כלל גופי, לא/כן. בנוכחות כאב תבוצע אנמנזה כאב על-פי הנהוג.
- אומדן בעיות דנטאליות, לרבות כאב.
- ניטור בדיקות דם עדכניות (בין 2-7 ימים לפני הטיפול) להערכת מצב הירציה ותפקודי כליה. אלקטרוליטים כגון מגנזיום, סידן ופוספור יש לבדוק לעיתים קרובות.
- כדי לשמור על הירציה טובה, מומלץ להנחות לשתות מים, או לתת נוזלים IV לפני מתן.
- הדרכה להתמודדות ומניעת תופעות לוואי.
- תיעוד שעת התחלה ושעת סיום טיפול.

- טופס הפנית מטופל למרפאת פה ולסת -

המכון לאונקולוגיה

אל: מרפאת שיניים / מרפאת פה ולסת
מאת: ד"ר _____

הנדון: מדבקה

שלום רב,
הנ"ל אובחן כסובל מסרטן _____
קבל/ה / לא קבל/ה הקרנות לאזור הראש והצוואר ידוע / לא ידוע על בעיות שיניים בעברו.
לנוכח הופעת גרורות גרמיות, מיועד להתחיל **בתאריך:** _____
טיפול ב: זומרה / ארדיה / בונפוס.

נודה על בדיקתו טרם התחלת הטיפול ומתן המלצות להתערבות דנטלית.