

שימוש יתר בכימותרפיה ובתרופות למחלות כרוניות בחולי סרטן סופניים בגיל המבוגר

נטלי אילין, פרופ' דורון גרפינקל, ד"ר אלכסנדר וולר

טיפול תרופתי מעל גיל 65 שנים דורש תשומת לב מיוחדת. בגיל זה, פרט להיותם חולי סרטן, המטופלים סובלים ממגוון מחלות כרוניות ומטבע הדברים נוטלים תרופות נוספות. בנוסף, לעתים קרובות תוצאות הטיפול עלולות להיות שונות מן הרצוי, עקב תופעות לוואי רבות והשפעות גומלין שליליות בין התרופות.

מסקנות: יש להבין כי גם תרופות שעשויות להציל ולשפר חיים, עלולות גם לפגוע בחיים ובאיכותם. חשוב להתייחס לטיפול התרופתי בכובד ראש, להקפיד ולבדוק את התאמתו לחולה הפרטני. כמו כן, יש לכוון תפיסה פליאטיבית, תוך שיתוף החולה הסופני ומשפחתו במידע מדויק לגבי תוחלת ואיכות החיים הצפויים, עם ובלי כימותרפיה, עם ובלי תרופות מאריכות חיים. לאחר הצגת כל המידע לחולה/לאפוטרופוס/למשפחה, רצוי לפעול לפי העדפותיהם.

המלצות: קידום המודעות, הידע והמיומנות בהתבסס על מחקר ברפואה פליאטיבית, במטרה להעלות את הטיפול הפליאטיבי כתפיסה מובילה בטיפול בחולי סרטן בעיקר סופניים. יש לשנות את סדר העדיפות ולהציב את הטיפול הפליאטיבי גבוה יותר ברמת הקלינית, במחקר ובהוראה האקדמית.

מטרות: בעבודה זו בדקנו את היקף מתן התרופות נגד מחלות הסרטן וגם תרופות שכיחות למחלות אחרות, בחולי סרטן סופניים.

שיטות: נסקרו 202 תיקי חולי סרטן סופניים מעל גיל 60, שנפטרו בהוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן, בין השנים 2013 - 2015 וצוינו כל התרופות שהמטופלים נטלו.

תוצאות: ממוצע התרופות למחלות שאינן סרטן שהמטופלים נטלו היה 9.2 ± 7.9 . חודשיים לפני המוות: 94% נטלו 6-12 תכשירים ו-24% מעל 12 תכשירים; 22% נטלו אספירין; 30% קיבלו סטטינים להורדת כולסטרול; 60% קיבלו לפחות תרופה אחת המורידה לחץ דם; 17% קיבלו שלוש תכשירים או יותר להורדת לחץ דם. עשרים וחמישה אחוזים מהמטופלים קיבלו טיפול כימותרפי או ביולוגי בחודשיים האחרונים לחייהם ו-23% בשבועיים האחרונים לחייהם.

נטלי אילין, BA, RN - אחות שירות פליאטיבי ביתי (הוספיס בית), האגודה למלחמה בסרטן; אחות במחלקה המטו-אונקולוגיה ילדים תל השומר; מתאמת SRS, מחלקה נירוכירורגית, תל השומר.

פרופ' דורון גרפינקל, MD - סגן מנהל רפואי שירות פליאטיבי ביתי (הוספיס בית), האגודה למלחמה בסרטן; יועץ גריאטרי-פליאטיבי, מרכז רפואי וולפסון.

ד"ר אלכסנדר וולר, MD - מנהל רפואי שירות פליאטיבי ביתי (הוספיס בית), האגודה למלחמה בסרטן.

רקע

הרפואה לסוגיה מנסה לרוב לרפא מחלות, או לפחות לאזן תסמינים הנגרמים ממחלות כרוניות, לעיתים תוך החמרה זמנית בסבל החולה, לטובת שיפור תוחלת החיים ומניעת סיבוכים לטווח הארוך.

על פי נתוני מרכז הרישום הלאומי לסרטן והמרכז לבקרת מחלות של משרד הבריאות, בשנת 2011 אובחנו בישראל 28,077 חולים עם גידולים סרטניים, מהם 24,992 אובחנו עם סרטן גרורתי ו-10,287 נפטרו מהמחלה. מחלות ממאירות מהוות בשנים האחרונות את גורם התמותה השכיח ביותר בישראל והינן נטל משמעותי, גם מבחינת ההוצאה לבריאות בישראל והמחיר החברתי והכלכלי שהן משיתות.

בחולים מבוגרים ובעיקר בקרב קשישים, הנושא מורכב אף יותר: ככל שעולה הגיל, עולים התחלואה ממחלות כרוניות מספר התרופות הקבועות שמטרתן הארכת תוחלת החיים או שיפור איכות חיים, אצל הסובלים ממחלות ספציפיות (Garfinkel, 2013).

בגיל המבוגר, מחלות קשות כמו סרטן, אי ספיקת לב, אי ספיקת כבד, מחלת ריאה כרונית ואף שיטיון - כרוכות בסבל רב. החולה עלול לחוות כאב, חולשה קשה, קוצר נשימה, בחילות והקאות, עצירות, מצבי בלבול ואי שקט, חרדה ודיכאון. בחלק מהמחלות, בעיקר במחלת הסרטן, גם הטיפולים המרפאים ובעיקר הכימותרפיה - כרוכים בסבל. באופן פרדוקסלי, יעילות הטיפולים הרפואיים הולכת ופוחתת, בעוד שהחולה הולך ונחלש וסבלו גובר.

כמוכן, בגיל המבוגר מתרחשים שינויים פיזיולוגיים בכל מערכות הגוף, המשפיעים על הפרמקודינמיקה (Pharmacodynamics) והפרמקוקינטיקה (Pharmacokinetics) של התרופות. שינויים אלו משפיעים על הספיגה, על מטבוליזם התרופות בכבד ובעיקר על הפינוי דרך הכליות. במטופלים שסובלים בנוסף גם ממחלת הסרטן, טיפול כימותרפי עלול להיות כרוך באינטראקציות מסוכנות עם מגוון תרופות למחלות כרוניות קבועות שנוספו במשך חייהם, ולעיתים אף לגרום נזק יותר מתועלת.

כתוצאה מהשיפור בהיותות בחיים ברוב סוגי הסרטן, מבוגרים חיים עם מחלת הסרטן תקופות ממושכות יותר. ברם, אצל הרבה מטופלים ברכה זו עלולה להפוך לקללה, מכיוון שהם חווים לעיתים תקופות ממושכות יותר ויותר של כאב, מוגבלות ותסמינים נוספים, אשר גורמים לסבל ולאיכות חיים פחותה, מזמן גילוי המחלה ועד למוות.

בשנת 2005 נחקק בישראל "חוק החולה הנוטה למוות", לפי חוק זה, יש לכבד את רצונו של חולה לא לקבל טיפול מאריך חיים, כאשר הוא חולה במחלה קשה וחשוכת

מרפא, אם תוחלת חייו הצפויה פחותה משישה חודשים. מסייע בכך הטיפול התומך, הניתן על ידי צוות בין תחומי שאמון על עקרונות הרפואה הפליאטיבית וכולל: רופא, אחות, עובדת סוציאלית ולעיתים גם פסיכולוג ותומך רוחני.

ככל שעולה מספר המחלות, עולה גם מספר המומחים המטפלים בחולה. לכל תחום מומחיות קיימת ספרות ייחודית והוא מסתמך על רפואה המבוססת על עובדות מחקרים מבוקרים (RCTs – Randomized Controlled Trials), וכן לכל תחום מומחיות נבנים נהלי טיפול משלו (CPGs - Clinical Practice Guidelines). ברוב הארצות המפותחות נהלי טיפול אלו מתקבלים כקונצנזוס, לצורך טיפול בכל מחלה ומחלה שבתחום מומחיותם. המומחים וגם רופאי המשפחה מחויבים לנהוג בדיוק לפי ה-CPGs וסטייה משימוש מדויק בנהלים אלו, עלולה לגרום ביקורת ממערכות הרפואה הממונות, להיחשב כרפואה בלתי הולמת ואף כבסיס לתביעה משפטית נגד הרופא.

ברם, כמעט כל המחקרים שהוכיחו יחס תועלת/נזק חיובי לתרופות מאריכות חיים ו-CPGs המבוססים עליהם - בוצעו במבוגרים צעירים יחסית (גיל 40 - 65), בתפיסה של Single disease model. במלים אחרות, המשתתפים במחקרים אלו הם מטופלים בריאים יחסית, לרוב עם מחלה אחת או שתיים, ללא תחלואה משמעותית נוספת וללא מחלות כרוניות או קשות. אין מחקרים מבוקרים לגבי יחס תועלת/נזק של אותם תכשירים במטופלים זקנים, בריבי תחלואה, שיטיון, תשישות או תוחלת חיים מוגבלת. אין מחקרים מבוקרים לגבי יחס תועלת/נזק של כל התרופות מאריכות החיים בחולים הנוטים למוות, לא כל שכן בחולי סרטן סופניים, שתוחלת חייהם שבועות עד חודשים ספורים.

בנוסף למתן תרופות למחלות כרוניות, רוב חולי הסרטן אצלם לא צפוי ריפוי מלא, מקבלים טיפולים כימותרפיים ו/או ביולוגיים. לרוב, חולה הסרטן, משפחתו והאונקולוג נתלים בכל שביב תקווה, כולל תרופות מחקר כאלו או אחרות ומנסים עוד ועוד תכשירים כימותרפיים, ביולוגיים ואחרים, הניתנים כיום למשך תקופות ארוכות וקרוב יותר ויותר לזמן המוות.

שיטות

סקירת תיקי חולי סרטן סופניים מעל גיל 60, שנפטרו בהוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן, בין השנים 2013–2015, תוך ציון היקף הטיפולים והתכשירים הכימותרפיים והביולוגיים שקיבלו. במקביל, נבדקו היקף וסוג התרופות הקבועות שנטלו למחלות אחרות.

תוצאות

טבלה 2 ב': חלוקה לפי משך השהות בהוספיס בית לפני המוות

אחוז חולים שטופלו	סך הכל מטופלים	מספר חולים שקבלו טיפולים מאריכי חיים כימותרפי/ביולוגי	שהות במסגרת הוספיס בית (ימים לפני המוות)
19	84	16	1-15
23	43	10	16-30
24	42	10	30 - 60
21	169	36	< 60

פרט לכימותרפיה, המספר הממוצע של תרופות למניעת סיבוכים והארכת חיים שנלקחו היה 9.2 ± 7.9 . טבלה 3 מציגה את מספר התרופות לטיפול במחלות כרוניות שנטלו חולי הסרטן, בקבלתם לשירות הוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן. בין המטופלים שהגיעו לטיפול הוספיס בית חודשיים או פחות לפני המוות: 94% נטלו 12-6 תכשירים שונים ו-24% מעל 12 תרופות בהוראה של "מניעת בעיות וסקולריות" 22% נטלו אספירין, 30% סטטין להורדת כולסטרול, 50% קיבלו תרופה אחת להורדת לחץ דם, 15% שלוש או יותר תרופות המורידות לחץ דם.

טבלה 3 - נטילת תרופות מניעה והארכת חיים בחולי סרטן סופניים*

סך כל המטופלים	מספר תרופות בקבלה להוספיס בית			שהות במסגרת הוספיס בית (ימים לפני המוות) 1-5
	>12	6-11	1-5	
84	12	59	13	1-15
43	11	27	5	16-30
42	15	27	0	31-60
11	1	9	1	61-90
22	7	13	2	91+
202	46	135	21	

*מדובר בתרופות מניעה ו"הארכת חיים" הניתנות כטיפול למניעה של מחלות כרוניות, לא כולל תכשירים לטיפול בסרטן.

נסקרו 202 תיקים, מתוכם 102 של נשים. סוגי הסרטן העיקריים: ריאה (25%), מעי גס (16%), שד (10% מכלל הנבדקים, 20% מהנשים), שחלה/רחם (7%), ערמונית (8% מכלל הנבדקים, 16% מהגברים) וגליובלסטומה (12%). גרורות היו בעיקר בכבד, בעצמות ובריאות (37%, 33% ו-29% מהמטופלים, בהתאמה). הגיל הממוצע היה 80 ± 7.9 , 90% היו מעל גיל 70, 39% מעל 80. תוחלת החיים הממוצעת, מזמן קבלתם להוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן היתה 39.2 יום. רק 11% שרדו שלושה חודשים, 84%, 63% ו-42% חיו פחות מחודשיים, חודש ושבעיים (בהתאמה, טבלה 1).

טבלה 1 - תוחלת החיים של חולי סרטן סופניים בהוספיס בית

שהות במסגרת הוספיס בית (ימים לפני המוות)	מספר מטופלים	אחוז המטופלים	אחוז מצטבר
1-15	84	41.6	41.6
16-30	43	21.3	62.9
31-60	42	20.8	83.7
61-90	11	5.4	89.1
+91	22	10.9	100
סך הכל	202	100.0	

טבלאות 2 א', 2 ב' מציגות את מספר החולים שקיבלו טיפולים כימותרפיים וביולוגיים, בקבלתם להוספיס בית ובזמן שהותם בשירותנו. עשרים וחמישה אחוזים מהחולים קיבלו טיפול כימותרפי/ביולוגי, בחודשיים האחרונים לחייהם ו-23% בשבעיים האחרונים לחיים.

טבלה 2 א' - נטילת טיפולים כימותרפיים/ביולוגיים בחולי סרטן סופניים. חלוקה לפי קבוצות גיל

גיל	חולים שקיבלו טיפולים מאריכי חיים:		סך הכל (%)
	ביולוגי	כימותרפי	
60-69	8	1	9/20 (45)
70-79	16	3	19/84 (27)
80-89	10	3	13/71 (18)
> 90	1	0	1/27 (4)
סך הכל	35	7	42/202 (21)

דיון

התקדמות הטכנולוגיה והרפואה המודרנית, מאפשרות מתן טיפול מתמשך הן ללוקים במחלות כרוניות והן לחולי סרטן. כתוצאה מכך, לצד הזדקנות האוכלוסיה, גדל מספר האנשים הסובלים בשנים האחרונות לחייהם ממחלות כרוניות וחשוכות מרפא, בהן: סרטן, אי ספיקת לב, אי ספיקה נשימתית, אי ספיקת כליות, שיטיון ומחלות ניווניות. אנשים אלה עלולים לסיים את חייהם בסבל פיזי, נפשי ורוחני. הטיפול הפליאטיבי הוא חלק מגישה טיפולית, אשר משפרת את איכות החיים של החולים ובני משפחותיהם בהתמודדות עם מחלות חשוכות מרפא, על ידי מניעה והקלה על סבל באמצעות זיהוי והערכה קפדנית של התסמינים, טיפול בכאב ובבעיות הגופניות והנפשיות. זאת, עם או בלי שילוב טיפולים מרפאים שונים. לפי הניסיון שלנו, בהוספיס בית המטפל בחולי סרטן סופניים והניסיון שהצטבר בעולם, הטיפול הפליאטיבי מפחית אשפוזים מיותרים. הגישה הפליאטיבית מאפשרת לחולים ולבני משפחותיהם להיות שותפים מלאים בקבלת ההחלטות הטיפוליות הנוגעות להם, לקבל טיפול התואם את העדפותיהם וערכיהם ובאותה עת לנהל חיים עצמאיים ומכבדים ולסיים את חייהם בכבוד, בביתם או במקום שבו יחפצו. שיטת הטיפול הזאת חוסכת אפוא לחולים, לבני משפחותיהם ולמערכת הציבורית משאבים יקרים ועלויות מיותרות. למרות השיפור שחל בנושא, היקף השירותים הפליאטיביים הניתנים בישראל עדיין קטן, רחוק מלענות על צרכי האוכלוסיה ואינו משתווה ברמתו לשירותים זהים הקיימים במדינות המתקדמות בעולם.

בעשור האחרון נבנו במדינות רבות, ביניהן אנגליה, אוסטרליה, אירלנד, ספרד, קנדה וארצות הברית, תכניות לאומיות לפיתוח והרחבת השירותים הפליאטיביים. התכניות נועדו להבטיח טיפול הולם בצרכיהם המרובים של חולים במצבי סוף החיים ושל בני משפחותיהם. על פי הערכות של משרד הבריאות, רק אלפים בודדים מקרב הנפטרים בישראל כתוצאה ממחלה חשוכת מרפא, זוכים לקבל טיפול פליאטיבי, כאשר קומץ מהם זוכים ליעוץ ולליווי פליאטיבי.

טיפולים מרפאים (curative) ומאריכי חיים - סגוליים לסרטן

קיימת ספרות מקצועית רבה בנוגע לכימותרפיה בסוף החיים. לפי Wright וחברים (2014), מתן כימותרפיה בחודש האחרון לחיים כרוך בסיכון מוגבר להחייאת לב-ריאה, להנשמה מלאכותית ולמוות ביחידה לטיפול נמרץ. למרות שיש דיווחים על קיום עמידות לכימותרפיה כאשר תוחלת החיים מתקצרת, בחולי סרטן רבים, כולל קשישים, לא מפסיקים טיפולים אלו, גם קרוב למוות. מגמה זו קיימת בארצות רבות בעולם. Sanz Ortiz (2012) מצא, כי בספרד 82% מחולי סרטן מבוגרים קיבלו טיפול

אקטיבי, מתוכם 56% בחודש האחרון ו-34% בשבועיים האחרונים לפני המוות. הביקוש לתפיסה פליאטיבית היה דל. בטורקיה 24% ו-10% מהחולים קיבלו כימותרפיה בחודש האחרון ובשבועיים האחרונים לחיים בהתאמה, כאשר הגורמים המשפיעים על ההחלטה היו גיל, "מקרה חדש" ומצב תפקודי (Sezgin Goksu et al., 2014). לעומת זאת, במחקר מעמאן 48% ו-29% מהמטופלים קיבלו כימותרפיה בחודש האחרון ובשבועיים אחרונים לפני המוות, בהתאמה (Abdul Monem et al., 2014).

מגמה דומה נמצאה על ידי Liu ועמיתים (2012) במחקר שנערך בטאיוואן. הם מצאו שיש קשר בין סיכוי גבוה לקבל כימותרפיה עד קרוב לזמן המוות, לבין גיל צעיר, מין זכר, רווק, עומס נמוך יחסית של ריבוי תחלואה, סרטן המטולוגי או שד, טיפול על ידי אונקולוג וקשר לבית חולים אקדמי המשמש להוראה רפואית.

במחקר מאיטליה Andreis וחברים (2011) מדגישים, כי זמינות שירות פליאטיבי באזור מגורי החולה משפיע על טווח הזמן בין מתן הכימותרפיה האחרונה לזמן המוות. לעומת 50% מחולי סרטן סופניים שהיו בקבוצה בה לא היה שירות פליאטיבי, רק 37% מהנוטים למות באזור עם נוכחות שירות פליאטיבי או הוספיס, קיבלו כימותרפיה בשלושת החודשים האחרונים לחייהם ($P=0.003$), ואף חולה לא טופל בכימותרפיה בחודשיים האחרונים לחיים.

במחקר משבדיה מצאו Nappa ועמיתים (2011), כי 23% מ-374 חולי סרטן סופניים קיבלו כימותרפיה בחודש האחרון לחייהם. הם מציינים כי בקבוצת חולים סופניים זו, היתה דווקא תוחלת החיים קצרה יותר מתחילת הטיפול הכימותרפיים עד למוות, יותר חולים אושפזו מקבוצה זו בבית חולים כללי, בשכיחות גבוהה יותר לא מולאו הנחיות רפואיות מקדימות ופחות מהם מתו בבית. המחברים קראו לשינוי במדיניות הטיפול הכימותרפיה בחולים סופניים.

סקר איכותני למחצה (semi-qualitative) שנערך במערב התיכון בארצות-הברית, במטרה לבדוק בצורה אנונימית עמדות אונקולוגים, לגבי העובדה כי לא מפסיקים מתן כימותרפיה הניתנת כמעט עד למות החולים (Behl & Jatoi, 2010), סיכם תשע תגובות עיקריות של האונקולוגים המטפלים:

1. ההחלטה להמשיך כימותרפיה מובלת באופן חזק על ידי החולה.
2. תכשירים חדשים מחזקים את ההחלטה להמשיך את הטיפול בסרטן.
3. מניעים כלכליים של מערכות הבריאות תורמים לכך.
4. אפילו סיכוי קטן לשיפור מצב החולה מצדיק מדיניות זו.
5. הגישה הקיימת פוגעת בחולים סופניים, כי היא מונעת

מהם שירות פליאטיבי והוספיס.

6. אונקולוגים אחרים מאמצים גישה זו אך "לא אנחנו".
7. הנושא מורכב ומרוכז סביב ערכים חברתיים, כך שהאונקולוג לבדו אינו יכול לקחת אחריות על האחוז הגבוה של מתן כימותרפיה בחולים סופניים אלו.
8. קיימים חסמים לדיון בנושאי סוף החיים והעלאת האפשרות להפסיק כימותרפיה מתוך כך.
9. יש צורך בשינוי של מדיניות הטיפול בתכשירים מאריכי חיים בחולים אלו.

החוקרים מסכמים, כי האונקולוגים מסתייגים, למעשה, לרשום כימותרפיה בסוף החיים ומורכבות הנושא דווקא מדגישה את הסיכוי לשיתוף פעולה בין אונקולוגים לגורמים המספקים שירות פליאטיבי, במאמץ לתת לחולי סרטן סופניים את איכות החיים הטובה ביותר בתקופת חייהם האחרונה (Behl & Jatou, 2010).

מאידך, Buiting וחבריה (2011) מציינים, כי האינטרס להמשיך כימותרפיה בגיל המבוגר משותף לחולה הסרטן ולאונקולוג בתפיסה: "ממשיכים להילחם, לא נוותר לסרטן" ובשל התחושה שהפסקת כימותרפיה כמוה כ"ויתור על החיים". מדובר לדעתם בתפיסה הרווחת יותר אצל רופאים, לגבי איכות החיים של החולה, לפיה "מניעת התקווה" על ידי הפסקת טיפולים נחשבת מזיקה. במטרה לאזן את כמות החיים לאיכות החיים, מציעים המחברים לקבל תובנות ממומחים מתחומים אחרים העוסקים בבריאות ובעיקר מאחיות (Buiting et al., 2011). לדעתנו, עקרונות רפואיים-אתיים בסיסים כ"אמירת אמת" ו"שמירת האוטונומיה של המטופל" מחייבים אותנו להכניס למשוואה זו את התפיסה הפליאטיבית, הכוללת את שיתוף החולה הסופני ומשפחתו במידע מדויק לגבי תוחלת החיים ואיכות החיים הצפויים - עם או בלי טיפול כימותרפי או ביולוגי. לאחר פריסת כל המידע ניתן לפעול לפי העדפות החולה ומשפחתו (Patient/Family Preferences).

תרופות כרוניות למניעה והארכת חיים

שימוש מושכל בתרופות הוא מצב, שבו כל חולה מקבל את התרופה המתאימה לצרכי הבריאות שלו, במנה ובמינון התואמים את צרכיו האישיים, לתקופת זמן מתאימה ובעלות הנמוכה ביותר לחולה ולחברה.

פחות מחקרים קיימים בנושא המשך מתן תכשירים מקובלים, לעיכוב ולמניעה של סיבוכי מחלות כרוניות בחולי סרטן סופניים. מספר מאמרים מציינים, כי בנוסף לכימותרפיה, המשך מתן תרופות קיימות למחלות כרוניות ולעתים ריבוי תחלואה, בשילוב תכשירים חדשים שנוספו במטרה לטפל בתסמינים הכרוכים בסרטן (כאב, בחילה, הקאה, קוצר נשימה, ירידה במשקל וכדומה), מגבירים סיכון למצב של "ריבוי תרופות"

(Polypharmacy) (Stevenson et al., 2014).

Kotlinska-Lemieszek וחבריה (2014), במחקר על 2,282 חולי סרטן הסובלים מכאב ב-11 ארצות באירופה, מצאו שהמטופלים קיבלו בממוצע 7.8 תרופות (בטווח שבין 1 - 20 תרופות) ומעל רבע טופלו ביותר מ-10 תכשירים שונים. התרופות השכיחות ביותר פרט לאופיואידים, הם: חוסמי תעלות מימן (PPI's), תרופות נגד עצירות, סטרואידים, אקמול ונוגדי כאב שאינם סטרואידים (NSAID's), נוגדי הקאה (פרמין וכדומה), תכשירי שינה (לרוב בנזודיאזפינים), נוגדי קרישה, אנטיביוטיקה, נוגדי כפיון והתכווציות, תרופות משתנות ותכשירים נגד דיכאון. להערכת החוקרים 45% מהמטופלים קיבלו טיפול בלתי רצוי או בלתי הולם, 7% קיבלו כפילות (אותו תכשיר בשמות שונים) או תרופות סותרות (Antagonizing agents). החשיפה לתגובות בין תרופתיות (Drug-Drug Interactions- DDI's) היתה שכיחה, עם עליה בסיכון לישונויות, דם, כיב קיבה וסיבוכים נירו-פסיכיאטריים ולבביים.

רוב החוקרים מציינים, כי חשוב לדון בנושא ובעיקר להגדיר מחדש את מטרות הטיפול בתרופות כרוניות למניעה ולהארכת חיים, לנוכח תוחלת החיים המתקצרת, תוך הערכה חוזרת של מטרות הטיפול והתועלת שעדיין ניתן להפיק מהתכשירים (Holmes et al., 2006). במאמר שכתרתו "ניהול ריבוי תחלואה רפואי קרוב לסוף החיים" (O'Brien, 2011) מציינו, כי למעשה אין נהלי טיפול קיימים, היכולים לסייע לרופאים לנהל באופן מתמיד את מדיניות הטיפול בתחלואה הכרונית של חולים בתקופות שינוי משמעותי, כמו זו של סוף החיים. לדעתם, יש להעריך מחדש כל תרופה ותרופה, כולל נוגדי קרישה, תרופות להורדת לחץ דם, כולסטרול ומדיניות הטיפול בסוכרת. עלינו להיות מודעים למאפיינים הדתיים, הרוחניים והתרבותיים של החולה הנוטה למות ומשפחתו, כגורמים המשפיעים על החלטתו/הסכמתו להפסיק תרופות מסוימות בזמן מסוים, בתקופת סוף החיים. לדעת O'Brien, רופא המשפחה הוא זה שצריך ליזום דיונים לגבי הפסקת תרופות ומטרות טיפול, בחולים עם תוחלת חיים מוגבלת. החלטת החולה ומשפחתו להפסיק טיפולים מסוימים, יכולה לקרות בבת אחת או להתרחש לאורך זמן, כאשר בכל פעם מפסיקים תכשיר או התערבות אחרת חשוב לבצע דיונים והערכות חוזרות של המצב ומטרות הטיפול המשתנות, לגבי כל תחלואה ותחלואה (O'Brien, 2011).

Cruz-Jentoft ועמיתים (2012) מסכמים, כי בכל הקשישים עם ריבוי תחלואה הנוטים למות, הסיכון לתופעות לוואי מתרופות וריבוי תרופות (polypharmacy) גבוה. הם מדגישים, כי לגבי רוב התכשירים המשמשים כטיפול

בהשוואה של תועלת מול נזק. תוצאות הישיבה נמסרות למטופל ומשפחתו.

מכשול עיקרי לפתרון בעיה זו הוא התופעה המכונה Bystander Effect: ככל שהחולה מורכב ומטופל על ידי יותר מומחים, כך גדלה הנטייה של כל מטפל להשאיר את האחריות לטיפול למומחה/גורם רפואי אחר ואין מנהל טיפול ברור ומקובל אחד, המתאם את כל הטיפול התרופתי (Stavert & Lott, 2013). במקרה של חולי סרטן, האונקולוג נתפס הרבה פעמים כמוביל (גם על ידי המטופל) והרופאים האחרים מצפים שהאונקולוג ינהל את כל הטיפול. ברם, אונקולוג לא ישנה תרופות מניעה והארכת חיים סגוליות שאינן מתחום מומחיותו, אותן רשמו רופא המשפחה או מומחים אחרים. מתן תרופות אלו, לא רק שאינו יעיל בהארכת החיים או שיפור איכותם, אלא מוסיף נזק ברור לתת אוכלוסיה שבירה זו. רובם סובלים דווקא מתת לחץ דם, תת תזונה עם כיחשון, סיכון יתר לנפילות, ולרב הורדת כולסטרול בסרום תזיק יותר מאשר תועיל (אולי "שכחנו" כי הכולסטרול מהווה גם אבן בניה חשוב לחומרים החיוניים לגוף ולא רק גורם סיכון). בהוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן, אנו נוהגים להסביר ולשתף את המטופלים ובני משפחה המעורבים בטיפול בשיקולים בעד ונגד מתן תרופות.

מגוון המחסומים של הרופאים בדרך להורדת תרופות, תוארו בהרחבה בספרות (Garfinkel et al., 2015). במצב הקיים כיום, נוצרת פגיעה חמורה בעיקרון האתי-רפואי המקודש של "Primum Non Nocera" ("ראשית אל תזיק"), ממנו עולה דילמה אתית-משפטית של היווצרות מצב שהוא על גבול ההתעללות, כשהסיכון לכך גבוה, דווקא מכיוון שהמטופלים השונים אינם מודעים אליו או בוחרים לא להפנים, כי הם גורמים למעשה נזק. לכן חובה ליישם כאן תפיסה פליאטיבית, תוך שיתוף החולה הסופני ומשפחתו במידע מדויק לגבי תוחלת ואיכות החיים הצפויים, עם ובלתי כימותרפיה, עם ובלתי תרופות מאריכות חיים. לאחר הצגת כל המידע לחולה/לאפוטרופוס/למשפחה, רצוי לפעול לפי העדפותיהם (Patient/Family Preferences). אנו בהוספיס בית של אגודה למלחמה בסרטן, מאמינים ועובדים בשיטה הזו.

נקודות התייחסות/דילמות הקשורות לנושא המאמר

- טיפול תרופתי בלתי הולם בחולים הנוטים למות.
- המשך טיפולים כימותרפיים/ביולוגיים ומגוון רחב של תרופות למחלות כרוניות, בלי בסיס עובדתי (Evidence Based Medicine) ליחס תועלת/נזק חיובי בחולים נוטים למות.
- אריכות חיים לעומת איכות חיים, בחולים הנוטים למות.

פליאטיבי, אין בסיס עובדתי מוצק לגבי תועלת לעומת נזק באוכלוסיה שבירה זו, ואין למעשה ידע מהו המינון הנכון ודרכי המתן ההולמות של כל תכשיר ותכשיר. כתוצאה מחוסר ידע זה, אין נהלים לרישום תרופות אופטימאלי בקשישים עם ריבוי תחלואה, בעיקר אלו שאינם סובלים מסרטן.

קביעות אלו זהות לגמרי לתפיסה הפליאטיבית-גריאטרית, אשר פותחה על ידי פרופ' גרפינקל, סגן מנהל הוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן (Garfinkel, 2007; Garfinkel & Mangin, 2010). לפי גישה זו, ככל שעולים בגיל, בריבוי התחלואה, בשיטיון ובתשישות וככל שקצרה תוחלת החיים, כך גובר חוסר הידע לגבי יחס תועלת/נזק של כל התרופות. כתוצאה מכך, הסיכון של קשישים בתת אוכלוסיות אלו לסבול מריבוי תרופות, עולה תועלת הבלתי ברורה של שילוב כל אותם תכשירים. שימוש באלגוריתם מסודר הוכיח, כי הפסקה מבוקרת של מספר תכשירים בו זמנית, כרוכה בשיפור איכות החיים בקשישים שאינם חולי סרטן. בקשישים סיעודיים במחלקות סיעוד נמצא, כי הורדה מבוקרת של תרופות היתה כרוכה בירידה משמעותית גם בתמותה וגם באחוז המטופלים הנשלחים לאשפוז בבית חולים כללי, יחסית לקבוצת ביקורת בה לא בוצעה הורדת תרופות (Garfinkel et al., 2007). במחקר אחר בקשישים עצמאיים ותשושים בקהילה, הפסקה של 4.4 תרופות למטופל בממוצע הביאה לשיפור במדדי בריאות ברמה התפקודית, הנפשית או הקוגניטיבית בקרב 88% מהמטופלים (Garfinkel & Mangin, 2010).

אין ספק, כי חולי סרטן סופניים, כמו אלו שטופלו ונפטרו בהוספיס בית של האגודה למלחמה בסרטן בישראל, מהווים את תת האוכלוסיה החולה והשבירה ביותר בתוך אוכלוסיית הקשישים. בעבודות שצוינו לעיל הוכח, כי הפסקה מבוקרת בו זמנית של כמה שיותר תרופות בקשישים שאינם חולי סרטן, עם תוחלת חיים של חודשים עד שנים (ואף עשרות שנים) כרוכה בשיפור ותוצעי בריאות ובאיכות החיים. על אחת כמה וכמה הגיוני הדבר, בתת האוכלוסיה של חולי הוספיס מבוגרים, כמו אלו שתארנו בעבודה זו. ברם, הפסקת תרופות אינה מהווה הליך שגרתי, ורישומי תרופות לרוב לא מותאמים לשינויים ולסיבוכים החלים במחלות כרוניות מתקדמות (Cruz-Jentoft et al., 2012; Garfinkel & Mangin, 2010). כמו לגבי המצב בקשישים בכלל, גם בחולי סרטן סופניים השאלה היא: מי מסוגל לעצור את מעגל הקסמים השלילי (Garfinkel, 2013) ומי אחראי ללחוץ על הבלמים? שאלה זו עולה לרוב גם בהוספיס הבית שלנו, בפגישות הראשונות עם מטופל חדש ומשפחתו. לאחר מתן הסבר למטופל ולמשפחתו, מתקיים דיון מעמיק בישיבות רב תחומיות לגבי כל מטופל וכל תרופה שמטופל לוקח,

Cruz-Jentoft, A. J., Boland, B., & Rexach, L. (2012). Drug therapy optimization at the end of life. *Drugs Aging*, 29(6), 511-521.

Garfinkel, D., Ilhan, B., & Bahat, G. (2015). Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 6, 212-233.

Garfinkel, D. (2013). The Tsunami in 21st. century healthcare: The age-related vicious circle of comorbidity - multiple symptoms - over-diagnosis - over treatment - polypharmacy. *Journal of Nutrition Health and Aging*, 17(1), SS24, 227-C1, S96-7.

Garfinkel, D., & Mangin, D. (2010). Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Archives of Internal Medicine*, 170(18), 1648-1654.

Garfinkel, D., Zur-Gil, S., & Ben-Israel, J. (2007). The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Israel Medical Association Journal*, 9(6), 430-434.

Holmes, H. M., Hayley, D. C., Alexander, G. C., & Sachs G. A. (2006). Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Archives of Internal Medicine*, 166(6), 605-609.

Kotlinska-Lemieszek, A., Paulsen, O., Kaasa, S., & Klepstad, P. (2014). Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: A European cross-sectional study of 2282 patients. *Journal of Pain Symptom Management*, 48(6), 1145-1159.

Liu, T. W., Chang, W. C., Wang, H. M., Chen, J. S., Koong, S. L., Hsiao, S. C., & Tang, S. T. (2012). Use of chemotherapy at the end of life among Taiwanese cancer decedents, 2001-2006. *Acta Oncologica*, 51(4), 505-511.

Näppä, U., Lindqvist, O., Rasmussen, B. H., & Axelsson, B. (2011). Palliative chemotherapy during the last month of life. *Annals of Oncology*, 22(11), 2375-2380.

O'Brien, C. P. (2011). Withdrawing medication. Managing medical comorbidities near the end of life. *Canadian Family Physician*, 57(3), 304-307.

Sanz Ortiz, J. (2012). Chemotherapy at the end of life: up until when? *Clinical and Translational Oncology*, 14(9), 667-674.

• "אמירת אמת" מול "שמירת תקוות" (שווא).

• פגיעה בעקרונות רפואיים-אתיים בסיסיים: Primum Non Nocera, Respect For Autonomy, Patient/Family Preferences

• התמודדות עם לחץ סמוי וגלוי של חברות התרופות. רפואה מתגוננת

• שינוי עקרונות החינוך, לגבי התמודדות עם חולים סופניים (רופאים, רוקחים, אחיות, מתווכי מדיניות והציבור הרחב).

• מי אחראי לשיפור המצב? (רופא משפחה? אונקולוג? אחות? רוקח? קופת חולים? משרד הבריאות?)

• קידום המודעות, הידע והמיומנות בהתבסס על מחקר ברפואה פליאטיבית, יעלה את הטיפול הפליאטיבי כתפיסה מובילה בטיפול בחולי סרטן בעיקר סופניים. יש לשנות את סדר העדיפות ולהציב את הטיפול הפליאטיבי גבוה יותר ברמת הקלינית, במחקר ובהוראה האקדמית.

לסיכום, חובה על כל מטפל לזכור, כי אף שתרופות עשויות להציל ולשפר חיים, הן עלולות גם לפגוע בחיים ובאיכותם. חשוב להתייחס לטיפול התרופתי בכובד ראש, להקפיד ולבדוק את התאמתו לחולה הפרטני.

המחקר בוצע ללא מקורות מימון חיצוניים ולאף אחד מהחוקרים אין ניגוד אינטרסים.

ביבליוגרפיה

Abdul Monem, E., Mehdi, I., Al Bahrani, B. J., Nada, A. M., & Al Kharusi, S. (2014). Utilization of systemic palliative chemotherapy at the end of life: a local experience. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(8), 863-868.

Andreis, F., Rizzi, A., Rota, L., Meriggi, F., Mazzocchi, M., & Zaniboni, A. (2011). Chemotherapy use at the end of life. A retrospective single centre experience analysis. *Tumori Journal*, 97(1), 30-34.

Behl, D., & Jatoi, A. (2010). What do oncologists say about chemotherapy at the very end of life? Results from a semi-qualitative survey. *Journal of Palliative Medicine*, 13(7), 831-835.

Buiting, H. M., Rurup, M. L., Wijsbek, H., van Zuylen, L., & den Hartogh, G. (2011). Understanding provision of chemotherapy to patients with end stage cancer: qualitative interview study. *BMJ*, 4(342), d1933.

Stevenson, J., Abernethy, A. P., Miller, C., & Currow, D. C. (2004). Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ*, 329(7471), 909–912.

Wright, A. A., Zhang, B., Keating, N. L., Weeks, J. C., & Prigerson, H. G. (2014). Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ*, 348: g1219.

Sezgin Goksu, S., Gunduz, S., Unal, D., Uysal, M., Arslan, D., Tatli, A. M., ... Coskun, H. S. (2014). Use of chemotherapy at the end of life in Turkey. *BMC Palliative Care*, 13(1), 51.

Stavert, R. R., & Lott, J. P. (2013). The bystander effect in medical care. *The New England Journal of Medicine*, 368(1), 8-9.

תודה

לאגודה למלחמה בסרטן



על הסיוע בהפצת העיתון ובקיום פעולותיה השונות של העמותה