# Farmakoekonomska analiza terapijskih opcija za liječenje kaheksije u onkoloških bolesnika

**Matoković, Trpimir**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:674159

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Trpimir Matoković**

# Farmakoekonomska analiza terapijskih opcija za liječenje kaheksije u onkoloških bolesnika

**DIPLOMSKI RAD**




**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

## Abecedni popis kratica

AMP – Adenosine monophosphate
ATP – Adenonosine triphospate
BMI – Body mass index
GSH-R – ghrellin/growth hormone secretagogue receptor
HIV – Human immunodeficiency virus
IL-1 – Interleukin-1
IL-6 – Interleukin-6
LMF – Lipid mobilizing factor
mRNA – Messenger ribonucleic acid
TNF-α – Tumor necrosis factor alpha
VLDL – Very low density lipoprotein

# Sadržaj


1. **Sažetak**..... 5
2. **Summary**..... 6
3. **Uvod**..... 7
4. **Patofiziologija kaheksije**..... 8
5. **Procjena kahektičnog stanja**..... 11
6. **Farmakološka terapija kaheksije**..... 16
7. **Farmakoekonomska analiza**..... 24
8. **Zaključci**..... 26
9. **Zahvale**..... 27
10. **Literatura**..... 28
11. **Životopis**..... 36

## Sažetak

# FARMAKOEKONOMSKA ANALIZA TERAPIJSKIH OPCIJA ZA LIJEČENJE KAHEKSIJE U ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Trpimir Matoković

Starenjem svjetske populacije incidencija malignih bolesti u stalnom je porastu. Kaheksija je jedan od najčešćih sindroma koji parate završne stadije malignih bolesti, a ne postoje unificirane službene smjernice za kliničko procjenjivanje ili terapiju kaheksije. U ovom preglednom radu biti će riječi o patofiziologiji i kliničkoj procjeni onkološke kaheksije, te o trenutno dostupnim terapijskim opcijama za liječenje iste. Cilj rada je usporediti učinkovitost različitih terapijskih opcija (stimulatori apetita, anabolički lijekovi, inhibitori citokina i imunomodulatori, te ostale, uglavnom eksperimentalne, terapijske opcije) sa njihovom cijenom i razinom dokaza kako bi predložio ekonomski povoljnu alternativu za potencijalna buduća istraživanja.

**Metode:** Pretražene su elektronske baze podataka *PubMed* i *UpToDate*


**Ključne riječi:** palijativna skrb, kaheksija/terapija, tumor, neoplasma, farmakoekonomika

## Summary

# PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THERAPEUTIC OPTIONS IN CANCER-INDUCED CACHEXIA

Trpimir Matoković

World population is ageing and thus the incidence of malignant diseases is continuously rising. Cachexia is one of the most common syndromes occurring in the end stages of malignant diseases and there are no official guidelines for clinical assessment or therapy for it. This review will discuss pathophysiology, clinical assessment of cancer-induced cachexia and currently available therapeutic options. The focus of this review will be in comparing the effectiveness of available therapy (appetite stimulants, anabolic agents, cytokine and metabolic inhibitors and other, predominantly experimental, drugs) and strength of scientific evidence for the indication of cancer-cachexia with their costs to hopefully propose an economically favorable alternative for future research.

**Methods:** electronic databases *PubMed* and *UpToDate* were searched



**Keywords:** palliative care, cachexia/therapy, tumor, neoplasm, pharmacoeconomics

# Uvod

Porast prevalencije i incidencije malignih bolesti jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema zapadne medicine. U Republici Hrvatskoj maligne bolesti su, trenutno, drugi najčešći uzrok smrti, na prvom su mjestu kardiovaskularne bolesti (1). Jedna studija pokazuje kako više od polovice pacijenata sa malignim bolestima ima smanjen apetit i izgubi više od 5% tjelesne težine koju je imala prije nastupa bolesti, a 54% pacijenata su u toj studiji bili klasificirani kao pothranjeni kada su ih usporedili sa njihovom izračunatom idealnom tjelesnom težinom (2). Danas još uvijek ne postoji jedna sveobuhvatna definicija rakom uzrokovanog kaheksija/anoreksija sindroma, te ne postoje niti unificirane smjernice (*European Palliative Care Research Collaborative* je prihvatio smjernice predložene na *Cachexia Consensus Conference*, ali *National Comprehensive Cancer Network* ne pruža nikakvu formalnu definiciju kaheksije) za procjenu kahetičnog stanja i terapiju kaheksije (3). U ovom ću se diplomskom radu osvrnuti na patofiziologiju, trenutno preporučene metode procjene onkološke kaheksije/anoreksije, preporučene terapijske opcije i neke eksperimentalne terapijske opcije, te na kraju napraviti farmakoekonomsku analizu.

## Patofiziologija kaheksije

Danas smatramo da je kaheksija složeno stanje u kojem citokini i biokemijski produkti samog tumora uzrokuju anoreksiju i povećanu energetsku potrebu bazalnog metabolizma, a za ispunjavanje energetske potrebe koriste energiju dobivenu iz mobilizacije masnih zaliha i rabdomiolize (4).

Korištenjem metoda indirektne kalorimetrije, više je studija pokazalo povećan bazalni metabolizam kod pacijenata sa malignim bolestima (5-8). Jedna studija iz 1994. godine pokazuje kako 74% pacijenata sa karcinomom pluća ima povišen bazalni metabolizam, a 30% ispitanika u istoj studiji izgubilo je više od 10% premorbidne tjelesne težine (8). Studija koja je pratila promjene bazalnog metabolizma nakon gubitka tjelesne težine koji nije uzrokovan rakom pokazuje kako smanjenje tjelesne težine rezultira smanjenom potrošnjom energije bazalnog metabolizma (9). Navedene studije pokazuju kako je abnormalni upalni odgovor bitan činitelj u razvoju kaheksije povezane s malignim bolestima. Velik broj studija povezuje IL-1, IL-6 i TNF-α sa razvojem kaheksije, pokazalo se da navedeni citokini povećavaju energetsku potrošnju bazalnog metabolizma (10,11) i uzrokuju anoreksiju (12-14). Postoje mnoge studije koje pokazuju da kod životinja koje imaju tumor, terapija s antitijelima protiv IL-1 i IL-6 može umanjiti ili spriječiti pojavu atrofije mišića, a znakovi kaheksije su manje izraženi i kod knockout miševa bez gena za TNF-α (15-19).

Osim gubitka mišićne mase u pacijenata s kaheksijom dolazi i do gubitka masnog tkiva. Smatra se da je za gubitak masnog tkiva odgovoran tumor-produced lipid-mobilizing factor (20). Jedna studija, u kojoj su uspoređeni kahektični pacijenti s malignom bolesti i Alzheimerovom bolesti, pokazuje kako je lipid-mobilizing factor bio prisutan samo u urinu onkoloških bolesnika (21), dok druga studija u kojoj su bili uspoređivani uzorci urina

onkoloških bolesnika sa i bez gubitka tjelesne mase pokazuje kako je LMF prisutan samo u pacijenata sa gubitkom tjelesne težine (22). LMF senzitizira stanice masnog tkiva za lipolitičke stimuluse preko povećanja koncentracije cikličkog AMP-a (23). Učinak LMF-a može se umanjiti primjenom eikosapentanoične kiseline koja direktno inhibira aktivnost adenilat ciklaze (23). LMF vjerojatno nije jedini faktor koji utječe na lipolizu u kaheksiji, neka istraživanja predlažu mehanizam tumor-inducirane nemogućnosti formiranja ili skladištenja masti u masnom tkivu (25), za taj je mehanizam odgovorna apoptoza masnih stanica (26,27).

Zajednički patofiziološki faktor razgradnje mišića je ATP-ubikvitin-proteasom put (28). Nekoliko proupalnih citokina, među kojima su IL-1 i TNF-α, potiču sintezu mRNA za ubikvitin (29). Na životinjskom modelu onkološke kaheksije uporabom inhibitora proteasoma MG132 uspješno je prekinuto gubljenje na težini na mišjim modelima, smanjila se mišićna atrofija, te su tretirani miševi imali bolju aktivnost i produljeno trajanje života od kontrole (30). Na žalost bortezomib, monoklonalno antitijelo koje inhibira ljudski proteasom, nije dovelo do povoljnih kliničkih učinaka u preliminarnim studijama (32).

Manjku energije i gubitku na težini u rakom izazvanoj kaheksiji također pridonose smanjen apetit i neadekvatna prehrana. Jedna studija pokazuje da je kalorijski unos smanjen za 300 kcal/dan u pacijenata s malignom bolesti koji su gubili na težini (8). Utjecaj kemoterapije na miris i okus hrane također doprinose smanjnom unosu i gubitku apetita (33-35). Iz druge se studije može vidjeti da pacijenti koji boluju od maligne bolesti i gube na težini zadržavaju isti prehrambeni ukus kao i prije bolesti, ali da svu hranu unose u manjim količinama (36). Smanjen unos hranjivih tvari može biti povezan i sa mnogim nespecifičnim faktorima koji često prate maligne bolesti, a utječu na smanjenje unosa hrane ili smanjenje apsorpcije hranjivih tvari. U te faktore ubrajamo disfagiju, abdominalne bolove, abdominalnu distenziju,

ranu pojavu sitosti zbog organomegalije (hepatomegalija i splenomegalija) ili tumorske tvorbe u abdomenu, smanjeni motilitet crijeva i malapsorpciju zbog tumorske invazije crijeva ili resekcije (37).

Unatoč čestoj pojavi anoreksije uz kaheksiju, ostali navedeni patofiziološki mehanizmi značajniji su uzrok gubitka tjelesne težine jer, za razliku od jednostavnog gladovanja, tjelesna se težina kod kaheksije ne može nadoknaditi agresivnim hranjenjem. U prilog sekundarnoj ulozi gladovanja kod gubitka tjelesne težine kahektičnih bolesnika ide i činjenica da bolesnici u gladovanju gube mišićnu masu tek kad su sve masne zalihe iscrpljene (38).

## Procjena kahektičnog stanja

Povjesno se kahksija najčešće definirala kao nevoljni gubitak tjelesne težine veći od 10% (39). Ta definicija može previdjeti pojavu kaheksije u pacijenata sa edemima i tumorima čija težina nadoknađuje gubitak tjelesne težine (40). 2007 godine kliničari i znanstvenici, istaknuti u istraživanju kaheksije, sastali su se na "*Cachexia consensus conference*". Cilj te konferencije bio je revidirati definiciju kaheksije uzevši u obzir poznate patofiziološke mehanizme i unaprijediti dijagnostičke kriterije. Nova definicija kaheksije nakon "*Cachexia consensus conference*" glasi: "Kaheksija je složeni metabolički sindrom povezan s podležećom bolesti i karakterziran gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitka mase masnog tkiva. Najočitije kliničko obilježije kaheksije je nevoljni gubitak tjelesne težine u odraslih (uzevši u obzir retenciju tekućine kod računanja gubitka na težini) ili zaostajanje u rastu kod pedijatrijskih pacijenata (ako su isključeni endokrini poremećaji). Anoreksija, upala, inzulinska rezistencija i povećana potrošnja proteina iz mišića često su povezani s kaheksijom. Kaheksija se razlikuje od gladovanja, gubitka mišićne mase povezanog s dobi, primarne depresije, malapsorpcije i hipertiroidizma, te je povezana sa povećanim morbiditetom (41)."

Uobičajano se kod kahektičnih pacijenata nalazi i smanjen unos nutrijenata ili anoreksija, sistemni upalni odgovor, smanjena mišićna snaga, i umor (40,42). Uzevši u obzir sve nabrojane faktore, predložena je pojednostavljena definicija za kahektični sindrom koja uključuje gubitak na težini sa ili bez gubitka masnog tkiva, te, kao dodatne kriterije (od kojih tri moraju biti prisutni za dijagnosticiranje kaheksije) smanjenu snagu mišića, smanjenu mišićnu masu, umor, anoreksiju i biokemijske nalaze (anemija, dokaz dugotrajne upale, sniženi albumin) (41).

Skupina istraživača je 2011. godine razvila definiciju i sustav klasifikacije za kaheksiju povezanu s malignim bolestima (40). Kriteriji iz 2011. godine bili su: gubitak više od 5% tjelesne mase ili gubitak više od 2% u pacijenata s BMI manjim od 20kg/$m^2$ ili sarkopenija s gubitkom tjelesne mase većim od 2%. Ova grupa smatra da postoje tri stadija kaheksije: prekaheksija, kaheksija i refrakterna kaheksija. Prekaheksija je stanje koje se može očitovati gubitkom tjelesne težine manjim od 5%, anoreksijom, te promjenom u metabolizmu. Kaheksija podrazumijeva gubitak tjelesne težine veći od 5% ili gubitak tjelesne težine veći od 2% u pacijenata s BMI manjim od 20kg/$m^2$ ili sarkopenijom, te značajno smanjen unos hrane i sistemnu upalu. Refrakterna kaheksija uključuje sve karkateristike kaheksije uz prisutnost maligne bolesti sa prokataboličkim učinkom koja ne odgovara na onkološku terapiju i očekivano trajanje života manje je od 3 mjeseca. Pri kliničkoj procjeni kaheksije treba se procjeniti anoreksija ili smanjen unos hrane, katabolizam, potrošnja energetskih zaliha, mišićna masa i snaga, te funkcijski i psihosocijalni utjecaj kaheksije na pacijenta (40). Danas se zbog manjka formalno odobrenih alata za procjenu navedenih statusnih parametara u procjeni kaheksije koriste alati za procjenu malnutricije.

Smjernice za procjenu kaheksije iz 2011. godine prihavatilo je "*European Palliative Care Research Collaborative*" koje kaheksiju definira kao multifaktorski sindrom karakterizian kontinuiranim gubitkom mišićne mase (sa ili bez gubitka masne mase) koji se ne može u potpunosti obrnuti konvencionalnim metodama nutritivne potpore, te vodi u progresivni funkcijski poremećaj (43).

Navedene definicije kaheksije služe za određivanje isključnih parametara u kliničkim istraživanjima i nisu prikladne za kliničko procjenjivanje kahektičnih pacijenata.

Prema internacionalnom konsenzusu za kliničku procjenu kaheksije predlaže se praćenje pet parametara: potrošnja energetskih zaliha (iz masti i mišića), mišićna snaga i masa, anoreksija ili smanjen unos hrane, promjene u biokemijskim nalazima vezane za stanje promjenjenog metabolizma (s naglaskom na kataboličke faktore) i učinke na psihosocijalno zdravlje (40).

Klinički je najočitiji znak kaheksije gubitak tjelesne težine na račun mišićne mase. U studiji koja je detaljno pratila gubitak tjelesne težine u 50 pacijenata sa različitim malignim bolestima zabilježen je gubitak tjelesne mase iz masnog i mišićnog tkiva, ali je gubitak tjelesne mase iz mišića bio puno značajniji nego gubitak masti (44). U biokemijskim nalazima možemo uočiti potvrdu patološkog stanja metabolizma kahektičnih bolesnika. Unatoč gubitku na tjelesnoj težini u nalazima su prisutne hiperglikemija i hipertrigliceridemija koje često prati pretjerani inzulinski odgovor na opterećenje glukozom (45). Uz hipertrigliceridemiju povišen je i VLDL te je smanjena aktivnost lipoprotein lipaze u masnom tkivu. Smatra se da je za metaboličke promjene odgovoran TNF-α jer je njegova koncentracija redovito povišena u pacijenata sa kaheksijom i malignom bolesti, a u prilog teoriji da je on glavni medijator kahektične metaboličke promjene govore i neka istraživanja koja nalaze povišene koncentracije TNF-α u šećernoj bolesti tipa 2 (46-49). U plazmi su često povišene koncentracije aminokiselina, razlog tome je pojačana rabdomioliza i smanjen ulazak aminokiselina u mišiće zbog inzulinske rezistencije (50).

Pri kliničkoj procjeni kaheksije ne smijemo zaboraviti niti znakove narušenog psihosocijalnog stanja pacijenta jer kaheksija često teško pogađa pacijentovo psihičko zdravlje i značajno utječe na stanje u njegovoj socijalnoj okolini (51-53).

Za procjenu kaheksije važno je pažljivo uzeti anamnezu, posebnu pažnju poklanjajući znakovima anoreksije ili smanjene sposobnosti za uzimanje hrane. Potom je važno napraviti

mjerenje potkožnog nabora (za procjenu gubitka masti), palpaciju mišića koje kaheksija najprije pogađa (mišići temporalne regije, deltoidni mišići, kvadricepsi) za procjenu potrošene mišićne mase, te palpaciju abdomena i donjih ekstremiteta kako bi se utrvrdilo postojanje edema ili ascitesa. Najčešće se za praćenje kaheksije ipak koristi serijsko mjerenje tjelesne težine jer je brže i jednostavnije od kompletnog pregleda, a s pregledom dobro korelira (40).

Praćenje tjelesne težine nekada može zavarati kliničara pri procjeni kaheksije u pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom. Novija istraživanja su pokazala da je dobar prognostički faktor smanjenje denziteta mišićnog tkiva na slikama kompjuterizirane tomografije. Smanjen broj Hounsfieldovih jedinica mišićnog tkiva pokazao se kao pouzdan negativan prognostički faktor čak i u pretilih pacijenata (54-56).

Prvi korak prema razvijanju službenih dijagnostičkih kriterija za onkološku kaheksiju poduzeli su neki članovi međunarodne konsenzus grupe. Oni su predložili stupnjevanje kaheksije u 5 stupnjeva (0-4) bazirano na setu podataka antropometrijskih mjerenja suvremene populacije, te su kao neovisne faktore uzeli postotak izgubljene tjelesne težine i BMI (57).

Stupanj 0: Pacijenti sa stabilnom tjelesnom težinom (gubitak na težini ±2,4%) sa BMI≥25.0kg/$m^2$, medijan preživljavanja 29 mjeseci

Stupanj 1: Pacijenti s BMI od 20-25kg/$m^2$ i gubitkom na težini ≤2,4% ili BMI≥28 kg/$m^2$ i gubitkom na težini 2,5-6%, medijan preživljavanja 14,6 mjeseci

Stupanj 2: Pacijenti s BMI 20-28kg/$m^2$ i gubitkom na težini <6% ili BMI≥28kg/$m^2$ i gubitkom na težini 6-11%, medijan preživnjavanja 10,8 mjeseci

Stupanj 3: Pacijenti s BMI 20-28kg/$m^2$ i gubitkom na težini 6-11% ili BMI 22 -28kg/$m^2$ i gubitkom na težini 11-15% ili BMI≥28kg/$m^2$ i gubitak na težini>15%, medijan preživljavanja 7,6 mjeseci

Stupanj 4: BMI≤20kg/$m^2$ i gubitak na težini 6-11% ili BMI≤22kg/$m^2$ i gubitak na težini 11-15% ili BMI≤28kg/$m^2$ i gubitak na težini >15%, medijan preživljavanja 4,3 mjeseca

Praćenje gubitka tjelesne težine i kaheksije važno je zbog prognoze bolesti. U "*National Hospice Study of terminal cancer*" pojava anoreksije, gubitka na težini, kserostomije i disfagije bili su prediktivni factori za smanjeno preživljenje (58). U retrospektivnom pregledu 3041 kliničkog protokola pacijenata sa malignim bolestima koji je provela "*Eastern Cooperative Oncology Group*" gubitak na težini veći od 5% premorbidne težine prije početka kemoterapije povezan je sa ranijim smrtnim ishodom. Gubitak na težini je pokazan kao loš prediktivni faktor neovisno o stadiju bolesti, histologiji tumora i statusu pacijenta (59). Zanimljiva je i jedna retrospektivna studija koja je, prateći obdukcije onkoloških bolesnika, pokazala da njih 1% umire isključivo od kaheksije (60).

## Farmakološka terapija kaheksije

Kaheksija je stanje okarakterizirano patološkim promjenama metabolizma i povećane potrošnje mišićnih proteina, pa se terapija koncentrira oko nutritivne potpore, antiemetika, lijekova koji stimuliraju apetit i anaboličkih lijekova. Na žalost za sada nema uvjerljivih dokaza da nutritivna potpora, povećanje apetita i porast tjelesne težine utječu na metaboličke učinke kaheksije i očekivano trajanje života (61,62).

### Stimulatori apetita

U stimulatore apetita spadaju kortikosteroidi, analozi progesterona, kanabinoidi i antagonisti serotonina.

Kortikosteroidi su prije bili prva linija terapije za tretiranje onkološke kaheksije. U studijama sa placebo kontrolom pokazala se učinkovitost deksametazona, prednizolona i metilprednizolona u olakšavanju simptoma kaheksije i povećanju apetita. Iako su kortikosteroidi uspješno povećavali apetit te vraćali pacijentima osjećaj premorbidnog blagostanja, nisu utjecali na povećanje tjelesne težine. Trajanje povoljnog učinka na apetit često je bilo kratko, a dugotrajna kortikosteroidna terapija sa sobom nosi i brojne nuspojave među kojima je kortikosteroidna miopatija koja uz kahektičnu rabdomiolizu i dodatno narušava stanje pacijenta. Kortikosteroidi se danas koriste kao kratkotrajna terapija za poboljšanje apetita, preporučena doza deksametazona je 4mg/dan (63-65).

Kontrolirane randomizirane studije i meta-analiza *Cochrane* baze podataka dokazali su učinkovitost megestrol acetata i medroksiprogestorn acetata (progesteronskih analoga) kao superiornu opciju ostalim terapijskim opcijama za liječenje kaheksije po učinku ili smanjenoj toksičnosti. *Cochrane* meta-analiza pokazala je kako 1 od 4 pacijenta s uznapredovalim

stadijem maligne bolesti ima povećan apetit, a 1 od 12 dobiva na težini ako su liječeni megestrol acetatom. Nuspojave primjene progesteronskih analoga su pojava blagih edema, povećan rizik pojave tromboembolije (pogotovo u pacijenata koji su u isto vrijeme tretirani kemoterapeuticima), mogu izazvati supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, te u muškaraca mogu izazvati supresiju gonadalne endokrine osi (66-70). U jednoj studiji 475 pacijenata bilo je randomizirano u 3 skupine, prva je skupina liječena deksametazonom (4mg/dan), druga megestrol acetatom (800mg/dan), a treća fluoksimestronom (20mg/dan). Megestrol acetat i deksametazon pokazali su podjednake učinke na apetit i povećanje tjelesne težine, te su se pokazali boljima od fluoksimestrona. Razlika između megestrol acetata i deksametazona bila je u značajno većem broju nuspojava pri primjeni deksametazona u vidu miopatije, kušingoidnih tjelesnih promjena i peptične bolesti želuca. Nuspojave primjene deksametazona često su dovodile do prekida uzimanja terapije (71). Preporučena doza megestrol acetata je od 480-800mg/dan. Studije su pokazale da doze više od 800mg/dan povećavaju učestalost nuspojava, a ne djeluju povoljno na tjelesnu težinu, dok doze niže od 480mg/dan imaju značajno manji učinak na dobivanje tjelesne težine (66,72-75).

Trenutno se ne preporuča uporaba sintentskih kanabinoida, pušenje ili inhalacija preparata marihuane u liječenju onkološke kaheksije. Studije su pokazale da, iako postoji značajna učinkovitost kanabinoidnih preparata za liječenje kaheksije kod pacijenata s HIVom ili tuberkulozom, kanabinoidi nisu pokazali povoljan učinak u liječenju onkološke kaheksije. Učinak samog megestrol acetata u usporedbi sa kombinacijom dronabiola i megestrol acetata nije bio različit (76-78). Za inhalaciju preparata marihuane ili pušenje listova marihuane nisam našao nikakvih podataka.

Što se tiče antagonista serotoninskih receptora jedna je studija dokazala da ciproheptadin u dozi od 24mg/dan (tri doze od 8mg) uspoređen s placebom blago stimulira apetit, ali da nema nikakav učinak na porast tjelesne težine (79). Značajan učinak ciproheptadina na apetit i tjelesnu težinu uočen je u pacijenata s karcinoidnim sindromom gdje direktno antagonistički djeluje na povišen serumski serotonin (80).

**Anabolički lijekovi**

U anaboličke lijekove spadaju anabolički steroidi, modulatori androgenih receptora, hormon rasta i analozi grelina.

Moguće je da ova skupina lijekova više utječe na povećanje mišićne mase nego ukupne mase, štoviše androgeni potiču potrošnju masnog tkiva. U već spomenutoj studiji sa fuoksimestronom, deksametazonom i megestrol acetatom dokazana je značajna prednost kortikosteroida i progesteronskih analoga glede apetita i porasta tjelesne težine (71). U jednoj randomiziranoj studiji 2008. godine 155 pacijenata na kemoterapiji tretirano je oksandrolonom (20mg/dan u dvije doze) ili megestrol acetatom (800mg/dan) kroz 12 tjedana. Cilj studije bio je usporediti učinak lijekova na mišićnu masu pacijenata i ukupnu tjelesnu težinu. Pokazan je povoljan učinak oksandrolona na mišićnu masu u odnosu na megestrol acetat, ali je taj učinak nestao nakon perioda ispiranja od 4 tjedna nakon 12 tjedana uzimanja terapije. Bolji učinak na ukupnu tjelesnu težinu imali su pacijenti koji su primali megestrol acetat, dok su pacijenti na oksandrolonu unatoč povećanju mišićne mase ipak u prosjeku imali gubitak ukupne tjelesne težine. Od prilike 50% više pacijenata na oksandrolonu je prekinulo uzimanje terapije tokom istraživanja što govori u prilog slabijoj učinkovitosti (81).

Učinkovitost selektivnog modulatora androgenih receptora, enobosarma, ispitana je u jednoj placebo-kontorliranoj studiji. Studija je uključivala 159 pacijenata s gubitkom na težini zbog

maligne bolesti, pacijenti liječeni enobosarmom su pokazali statistički značajan porast tjelesne težine u odnosu na placebo, ali razlike u mišićnoj masi nisu bile statistički značajne (82).

Hormon rasta je na životinjskim modelima potaknuo mobilizaciju proteina (uz restrikciju unosa) iz tumorskog tkiva u mišićno tkivo, te čak smanjio tumorsku masu (89). U ljudi je primjena rekombiniranog hormona rasta u terminalno bolesnih odraslih pacijenata rezultirala višom stopom smrtnosti. Smatra se da preusmjeravanje energije i amino kiselina u mišiće slabi akutnu fazu upalnog odgovora i sveukupni obrambeni kapacitet organizma, što potom uzrokuje smrtni ishod (84,85).

Grelin je prirodni neuropeptid kojeg luče stanice gastrointestinalnog trakta. Veže se i agonistički djeluje na GSH-R i tako indirektno povećava otpuštanje i koncentraciju hormona rasta. Preliminarne studije pokazale su kako je uporaba grelina ne povećava stopu smrtnosti terminalno bolesnih pacijenata (86,87). U dvije kliničke studije (faza III) ROMANA 1, ROMANA 2 i sigurnosna ekstenzija ROMANA 3 pacijenti sa nesitnostaničnim karcinomom pluća randomizirani su u skupine koje su primale placebo ili anamorelin (oralni grelinski mimetik, 100mg/dan) zajedno s kemoterapijom. U sva tri istraživanja pacijenti na anamorelinu imali su značajno poboljšanje simptoma anoreksije i kaheksije, zabilježen je umjeren, ali statistički značajan porast tjelesne težine i mišićne mase (88-93). Meta-analiza provedena na ova dva istraživanja i pet kliničkih istraživanja faze II utvrdila je povovljan učinak anamorelina u dozama od 50-100mg/dan na smanjenje simptoma anoreksije i kaheksije i povećanje ukupne tjelesne težine i mišićne mase. Na žalost anamorelin ne utječe na očekivano trajanje života niti mišićnu snagu. Meta-analiza nije našla značajne razlike u vrsti i pojavnosti nuspojava između grupe na placebu i anamorelinu (94).

**Inhibitori citokina i metabolički inhibitori**

Ovdije spadaju eikosapentanoična kiselina, lijekovi protiv TNF-α, talidomid i hidrazin sulfat.

Eikosapentanoična kiselina je omega-3 masna kiselina koja se može naći u ribljem ulju. Studije *in vitro* pokazuju da eikosapentanoična kiselina umanjuje stimulaciju aktivnosti adenilat ciklaze i lipolizu stimuliranu tumorskim LMFom (95). Moguće je da eikosapentanoična kiselina također suprimira produkciju IL-6 u pacijenata s karcinomom gušterače i kaheksijom (96). Učinkovitost eikosapentanoične kiseline ispitana je u više randomiziranih studija bez dosljednih dokaza o učinkovitosti, *Cochrane* meta-analiza zaključila je da dosadašnji podaci nisu dovoljni kako bi se dokazala superiornost eikosapentanoične kiseline nad placebom (97-106).

*In vitro* istraživanja patofiziologije kaheksije ukazuju na to da je glavni uzročnik potrošnje mišićne mase i energije kronična upala, stoga bi bilo logično zaključiti da inhibicijom mediatora upale povoljno djelujemo na simptome kaheksije. Na žalost, male studije s placebo kontrolom koje su ispitivale monoklonalna antitjela protiv TNF-α (infliximab i etanercept) ili pentoksifilin (metilksantinski derivat koji inhibira produkciju TNF-α u T-limfocitima) nisu pokazale pozitivan učinak na apetit ili tjelesnu težinu (107-111). Talidomid, moćan inhibitor proizvodnje TNF-α, povezan je s povećanjem tjelesne težine u pacijenata koji boluju od HIVa ili tuberkuloze. Mala studija s placebo kontrolom pokazuje skromnu korist talidomida u održavanju tjelesne težine (112). Pregled *Cochrane* baze radova koji istražuju učinak talidomida u onkološkoj kaheksij kaže kako nema dovoljno dokaza za ili protiv uporabe (113).

Hidrazin sulfat je inhibitor fosfoenolpiruvat kinaze, enzima uključenog u glukoneogenezu. Tri studije sa placebo kontrolom nisu uspjele dokazati učinkovitost hidrazin sulfata u pacijenata

sa naprednim stadijem maligne bolesti (114-116). Uporaba hidrazin sulfata uzrokuje ozbiljne nuspojave poput periferne neurotoksičnosti, epileptičnih napadaja i kome. Uporaba hidrazin sulfata može uzrokovati teško hepatorenalno zatajenje sa smrtnim ishodom (117).

**Ostale skupine lijekova**

U ostale skupine lijekova spadaju inzulin, melatonin, mirtazapin i metoklopramid. Navedeni su lijekovi trenutno u različitim fazama istraživanja i ne preporuča se terapijska primjena niti jednog od njih u liječenju onkološke kaheksije.

U jednoj su studiji istraživači procjenjivali učinak malih doza inzulina (0,11 jedinica/kg/dan) na pacijente s uznapredovalim stadijem maligne bolesti. Inzulin je uzrokovao suptilan povoljan učinak na razne metaboličke parametre i preživljenje pacijenata. U ovoj studiji nije zabilježen učinak inzulina na rast tumora (118).

Prva indikacija za uporabu melatonina je korekcija cirkadijarnog ritma. Podaci patofiziološke studije kaheksije iz 2000. godine pokazuju da melatonin snižava koncentracije TNF-α (85). U jednoj studiji uspoređene su skupine pacijenata od kojih je jedna skupina primala samo suportivnu terapiju dok su pacijenti u drugoj skupini uz suportivnu terapiju primali i melatonin (20mg po noći kroz tri mjeseca). Iako nije bilo značajne razlike između skupina u unosu hrane, gubitak na težini je bio značajno manji u grupi s melatoninom (119). Druga je studija na 70 randomiziranih pacijenata sa uznapredovalim nesitnostaničnim karcinomom pluća proučavala djelovanje melatonina uz kemoterapiju. Obje su skupine pacijenata tretirane cisplatinom i etoposidom, a pola ih je primalo i melatonin uz kemoterapiju. Stupanj i pojavnost kaheksije u skupini koja je primala melatonin bili su značajno manji, te je također pojavnost mijelosupresije i neuropatije bila značajno manja u skupini tretiranoj melatoninom. Skupina koja je primala melatonin imala je i statistički značajno produženje očekivanog

trajanja života (120). Ovi rezultati nisu ponovljeni u kasnijim studijama na pacijentima s malignim bolestima gastrointestinalnog sustava (121).

Nuspojava tricikličkih antidepresiva pri standardnim dozama je porast tjelesne težine i povećan unos hrane. Podaci jedne studije u kojoj se proučavao učinak mirtazapina (tetracikličkog antidepresiva) na tjelesnu težinu kod nedepresivnih onkoloških pacijenata upućuju na njegovu potencijalnu korist u liječenju kahektičnih pacijenata. Pacijenti su kroz 8 tjedana primali 15 do 30mg mirtazapina dnevno, 4 od 17 uključenih pacijenata dobilo je više od jednog kilograma, a 24% je prijavilo poboljšanje apetita (122). Povoljni rezultat ove studije svakako je poticaj za provođenje ozbiljnijih randomiziranih *head to head* ili placeebo kontrola studija.

Metoklopramid povećava motilitet gastrointestinalnog sustava i ubrzava promet hrane kroz želudac te na taj način smanjuje mučninu i povećava apetit. U placebo-kontroliranoj studiji metoklopramid je uzrokovao značajno smanjenje mučnine i povećanje apetita, no nažalost nije bilo značajne razlike u tjelesnoj težini (123).

**Kombinirana terapija**

Trenutna uloga kombinirane terapije u lijčenju kaheksije još uvjek je nejasna, razlog tome je nedostatak istraživanja i znanstvenih dokaza.

Iz *head to head* studije koja je ispitivala razliku učinka na apetit monoterapije megestrol acetatom i kombinirane terapije megestrol acetata s olanzapinom može se vidjeti statistički značajna superiornost kombinirane terapije (124).

Ibuprofen u kombinaciji s megestrol acetatom daje bolje rezultate pri održavanju tjelesne težine od monoterapije megestrol acetatom (125).

U jednoj je studiji kombinacija megestrol acetata, suplemenata karnitina, celekoksiba i antioksidansa uspoređena sa monoterapijom megestrol acetatom kod pacijentica sa ginekološkim tumorima. Pacijentice koje su primile kombiniranu terapiju imale su značajno povećanje mišićne mase, smanjenu potrošnju energije bazalnog metabolizma te poboljšanje u kvaliteti života (126).

Talijanska randomizirana studija usporedila je 332 pacijenta u 5 skupina. Studija je trajala 4 mjeseca, prve četiri skupine primale su monoterapiju: prva skupina megestrol acetat, druga je skupina primala samo obogaćenu nutritivnu potporu, treća je skupina primala talidomid, a četvrta derivate eikosapentanoične kiseline. Peta je skupina primala kombinaciju sve četiri terapije. Skupina pacijenata na kombiniranoj terapiji pokazala je značajnije poboljšanje kliničkih ishoda (127).

**Farmakoekonomska analiza**

Iz pregleda terapijskih opcija za liječenje kaheksije jedine dovoljno istražene i preporučene opcije su progesteronski analozi i deksametazon. Monoterapije koje iz navedeninh studija pokazuju jednak učinak analozima progesterona su anamorelin i mirtazapin. Anamorelin još nije komercijalno dostupan, tako da je jedina alternativna opcija mirtazapin koji se može *off label* propisivati za liječenje onkološke kaheksije. Poboljšanje apetita i povećanje tjelesne težine pacijenata tretiranih megestrol acetatom i deksametazonom gotovo je jednako onom koje je zabilježeno u studiji sa mirtazapinom, iznosi 25%. Derivati progesterona, deksametazon i mirtazapin ne utječu na očekivano trajanje života, terapija se protiv kaheksije propisuje do izlječenja ili doživotno, te bi s toga bilo razumno u toj indikaciji koristiti najpovoljniji lijek. Uz farmakoekonomsku analizu ovih lijekova približno jednakih učinaka priložit ću i razinu dokaza za propisivanje navedenih lijekova u liječenju onkološke kaheksije.

Tablica 1: Farmakoekonomska analiza

| Komercijalno ime lijeka/generičko ime | Cijena indicirane dnevne doze (najniža indicirana dnevna doza) | Razina dokaza |
|---|---|---|
| Megace/megestrolum | 32,45kn (480mg) | 1A |
| Deksametazon krka/dexamethasonum | 4,47kn (4mg) | 1A |
| Calixta/mirtazapinum | 0,71kn (15mg) | 2C |

Cijene lijekova su preuzete sa mediately baze lijekova, https://mediately.co/hr/drugs/, a razina dokaza određena prema smjernicama centra za medicinu utemeljenu na dokazima, http://www.cebm.net.

U tablici 1. vidi se značajna razlika u cijeni lijekova podjednakog učinka. Preferiranje megestrol acetata ispred deksametazona opravdano je zbog teških nuspojava dugotrajne primjene kortikosteroida koje su navedene ranije. Razlika u cijeni od 45 puta između megestrol acetata i mirtazapina prilično je ekonomski značajna, te bi bilo isplativo provesti dodatna placebo–kontrola ili *head to head* istraživanja na mirtazapinu.

# Zaključci

Iz pregledanih radova o patofiziologiji, kliničkoj procjeni i terapiji onkološke kaheksije mogu zaključiti da je to problem od velike medicinske važnosti u kojem postoji puno prostora za istraživanje i napredak.

Pregledom alternativnih terapijskih opcija, čini se da su opcije za liječenje onkološke kaheksije znatno uže nego opcije za liječenje kaheksije uzrokovane infekcijama ili drugim kroničnim bolestima.

Lijekovi koji se danas koriste u liječenju onkološke kaheksije su analozi progesterona i kortikosteroidi, obje skupine lijekova imaju sličan učinak na apetit i tjelesnu težinu, ali mogu uzrokovati i teške nuspojave.

Jedini obečavajući alternativni monoterapeutici su mirtazapin i anamorelin. Studije treće faze na anamorelinu ne pokazuju bolji učinak na očekivano trajanje života i druge parametre onkološke kaheksije od ostalih terapijskih opcija, ali se može naslutiti manja incidencija opasnih nuspojava koje se pojavljuju uz primjenu megestrol acetata i deksametazona.

Mirtazapin je stari lijek koji je slabo istražen u ovoj indikaciji. Smatram da bi bilo povoljno provesti više istraživanja koja bi proučavala utjecaj mirtazapina na apetit i porast tjelesne težine u pacijenata s onkološkom kaheksijom jer bi, u slučaju da se dokaže korist, bio farmakoekonomski najpovoljnja terapijska opcija.

Budućnost terapije onkološke kaheksije leži u kombiniranoj terapiji jer je kaheksija patofiziološki vrlo složeno zbivanje i neke studije daju naslutiti kako se puno bolji rezultati mogu postići kombinacijama lijekova.

## Zahvale

Zahvaljujem je mentoru, prof. dr. sc. Robertu Likiću na pruženoj prilici za izradu ovog rada i pomoći pri pisanju istog.

Zahvaljujem se obitelji i prijateljima koji su me podržavali za vrijeme studiranja i pisanja rada.

## Literatura


1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016.
2. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, et al. Integrin alpha 3 expression as a prognostic factor in colon cancer: association with MRP-1/CD9 and KAI1/CD82. Int J Cancer 2002; 97:518.
3. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexi: a new definition. Clin Nutr 2008; 27:793.
4. Tusdake MJ, Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer 2002; 2:862.
5. Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. Cancer 1991; 68:1616.
6. Stallings VA, Vaisman N, Chan HS, et al. Energy metabolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Res 1989; 26:154.
7. Peacock JL, Iculet RI, Corsey R, et al. Resting energy expenditure and body cell mass alterations in noncachectic patients with sarcomas. Surgery 1987; 102:465.
8. Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, ten Velde GP, et al. Analysis of the energy balance in lung cancer patients. Cancer Res 1994; 54:6430.
9. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 1995; 332:621.
10. Tocco-Bradley R, Georgieff M, Jones CT, et al. Changes in energy expenditure and fat metabolism in rats infused with interleukin-1. Eur J Clin Invest 1987; 17:504.
11. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, et al. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. Am J Physiol 1991; 261:E457.
12. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, et al. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. J Clin Invest 1989; 84:228.
13. Sonti G, Ilyin SE, Plata Salamán CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. Am J Physiol 1996; 270:R1394.
14. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. J Clin Oncol 2004; 22:1510.
15. Gelin J, Moldawer LL, Lönnroth C, et al. role of endogenous tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 for experimental tumor growth and the development of cancer cachexia. Cancer Res 1991; 51:415.
16. Strassman G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. J Clin Invest 1992; 89:1681.
17. Zaki MH, Nemeth JA, Trikha M. CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice. Int J Cancer 2004; 111:592.
18. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. J Clin Invest 1996; 97:224.
19. Llovera M, Garcia-Martinez C, López-Soriano J, et al. Role of TNF receptor 1 in protein turnover during cancer cachexia using gene knockout mice. Mol Cell Endocrinol 1998; 142:1983.

20. Khan S, Tisdale MJ. Catabolism of adipose tissue by a tumour-produced lipid-mobilizing factor. Int J Cancer 1999; 80:444.
21. Groundwater P, Beck SA, Barton C, et al. Alteration of serum and urinary lipolytic activity with weight loss in cachectic cancer patients. Br J Cancer 1990; 62:816.
22. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. Cancer Res 1998; 58:758.
23. Islam-Ali B, Khan S, Price SA, Tisdale MJ. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF). Br J Cancer 2001; 85:758.
24. Price SA, Tisdale MJ. Mechanism of inhibition of a tumor lipid-mobilizing factor by eicosapentaenoic acid. Cancer Res 1998; 58:4827.
25. Bing C, Russell S, Becket E, et al. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphogenic and molecular analysis of adipose tissue loss in cancer cachexia. Br J Cancer 2006; 95:1028.
26. Rydén M, Augstsson T, Laurenickiene J, et al. Lipolysis—not inflammation, cell death, or lipogenesis—is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. Cancer 2008; 113:1695.
27. Das SK, Eder S, Schauer S, et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. Science 2011; 333:233.
28. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 1996; 335:1897.
29. Llovera M, Garcia-Martínez C, Agell N, et al. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependant proteolytic system in rat soleus muscles. Biochem Biophys Res Commun 1997; 230:238.
30. Zang L, Tang H, Kou Y, et al. MG132- mediated inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway ameliorates cancer cachexia. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139:1105.
31. Jatoi A, Alberts SR, Foster N, et al. Is bortezomib, a proteasome inhibitor effective in treating cancer-associated weight loss? Preliminary results from the North Central Cancer Treatment Group. Support Care Cancer 2005; 13:381.
32. Theologides A, Ehlert J, Kennedy BJ. The calorie intake of patients with advanced cancer. Minn Med 1976; 59:562.
33. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. J Clin Oncol 2009; 27:1899.
34. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. Support Care Cancer 2008; 16:275.
35. Tommel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation tom major causes of olfactory loss. Arc Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128:635.
36. Levine JA, Morgan MY. Preservation of macronutrient preferences in cancer anorexia. Br J Cancer 1998; 78:579.
37. Kwang AY, Kandiah M. Objective and subjective nutritional assessment of patients with cancer in palliative care. Am J Hosp Palliat Care 2010; 27:117.

38. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. Nutrition 1990; 6:233.
39. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. Support Care Cancer 2000; 8:180.
40. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011; 12:489.
41. Ewans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008; 27:793.
42. Strasser F. Diagnostic Criteria of cachexia and their assessment: decreased muscle strength and fatigue, Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11:417.
43. EPCRC Clinical Practice Guidelines on cancer cachexia dostupne online na: http://www.epcrc.org/publication_listfiles.php?id=mWdBCMI5eXVIcNFk7Gnq
44. Cohn SH, Gartenhaus W, Sawitsky A, et al. Compartmental body composition of cancer patients by measurement of total body nitrogen, potassium, and water. Metabolism 1981; 30:222.
45. Rofe AM, Bourgeois CS, Coyle P, et al. Altered insulin response to glucose in weight-losing cancer patients. Anticancer Res 1994; 14:647.
46. Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. Endocrinology 1994; 134:264.
47. Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signalling. J Clin Invest 1997; 100:1863.
48. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. Science 1996; 274:1377.
49. Zinman B, Hanely AJ, Harris SB, et al. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:272.
50. Pisters PW, Pearlstone DB. Protein and amino acid metabolism in cancer cachexia: investigative techniques and therapeutic interventions. Crit Rev Clin Lab Sci 1993; 30:223.
51. Rhondali W, Chisholm GB, Daneshmand M, et al. Association between body image dissatisfaction and weight loss among patients with advanced cancer and their caregivers: a preliminary report. J Pain Symptom Manage 2013; 45:1039.
52. Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, et al. Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis. J Pain Symptom Manage 2013; 46:77.
53. Del Rio MI, Shand B, Bonati P, et al. Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision-making among patients, family, and health care staff. Psychooncology 2012; 21:913.
54. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol 2013; 31:1539.

55. Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, de van der Schueren MA, et al. Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2016; 34:1339.
56. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. Eur J Cancer 2016; 57:58.
57. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol 2015; 33:90.
58. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. Arch Intern Med 1988; 148:1586.
59. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. AM J Med 1980; 69:491.
60. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. J Med 1975; 6:61
61. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, et al. Effect of dietary conunseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective randomized study. J Clin Oncol 1993; 11:2043.
62. Barber MD, Fearon KC, Delmore G, Loprinzi CL. Should cancer patients with incurable disease recive parenteral or enteral nutritional support? Eur J Cancer 1998; 34:279.
63. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. Cancer 1974; 33:1607.
64. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep 1985; 69:751.
65. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone female Preterminal Cancer Study Group. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25:1825.
66. Ruiz garcia V, Lópe-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD004310.
67. Rowland KM Jr, Loprinzi CL, Shaw EG, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer a north Central Cancer Treatment Group study. J Clin Oncol 1996; 14:135.
68. Leinung MC, Liporace R, Miller CH. Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995; 122:843.
69. Mann M, Koller E, Murgo A, et al. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration expirience and a review of the literature. Arch Intern Med 1997; 157:1651

70. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E. Association Between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. Cancer 2007; 110:1173.
71. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymestrone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999; 17:3299.
72. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. J Clin Oncol 1993; 11:762.
73. Vadell C, Seguí MA, Giménez-Arnau JM, et al. Anticachetic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. Am J Clin Oncol 1998; 21:347.
74. Bruera E, Ernst S, Hagan N, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. Cancer Prev Control 1998; 2:74.
75. Pardo J, Mena AM, Motnsech L, et al. Megestrol acetate for anorexia in lung cancer patients undergoing radiation therapy. A randomized trial comparing the effectiveness of two different doses in 130 patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:765a.
76. Abel EL. Effects of marihuana on the solution of anagrams, memory and appetite. Nature 1971; 231:260.
77. Jatoi A, Windschitl He, Loprinzi CL, et al. Dronabiol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. J Clin Oncol 2002; 20:567.
78. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-realated anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. J Clin Oncol 2006; 24:3394.
79. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. Cancer 1990; 65:2657.
80. Moertel CG, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcionid tumor and the malignant carcinoid syndrome. Cancer 1991; 67:33.
81. Lasser GJ, Case D, Ottery F, et al. A phase III randomized study comparing the effects of oxandrol one (Ox) and megestrol acetate (Meg9 on lean body mass (LBM), weight (wt), and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receving chemotherapy. J Clin Oncol 2008; 505:s.
82. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, et al. Effects of enobosarm on mucle wasting and physical function in patients with cancer: a double blind, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2013; 14:335.
83. Bartlett DL, Stein TP, Torosian HM. Effect of growth hormone and protein intake on tumor growth and host cachexia. Surgery 1995; 117:260.
84. Takala J, Roukonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med 1999, 341:785.

85. Kotler DP, Cachexia. Ann Intern Med 2000; 133:622.
86. Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Cancer 2008; 93:300.
87. Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, et al. Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomised double-blind study. Cancer 2010: 116:2044.
88. Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. Support Care Center 2013; 21:129.
89. Garcia JM, Bocca RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Oncol 2015:16:108
90. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol 2016; 17:519.
91. Takayama K, Katakami N, Yokoyama T, et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: results of a randomized phase 2 trial. Support care Cancer 2016; 24:3495.
92. Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment in patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). Cancer 2018; 124:606.
93. Currow D, Temel JS, Abernethy A, et al. ROMANA 3: a phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. Ann Oncol 2017; 28:1949.
94. Nishie K, Yamamoto S, Nagata C, et al. Anamorelin for advanced non-small-cell lung cancer with cachexia: Systematic review and meta-analysis.
Lung Cancer 2017; 112:25.
95. Price SA, Tisdale MJ, Mechanism of inhibition of a tumor lipid-mobilizing factor by eicosapentaenoic acid. Cancer Res 1998; 58:4827.
96. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6, Clin Sci (Lond) 1997; 92:215.
97. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. Gut 2003; 52:1479.
98. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003; 21:129.
99. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol 2004; 22:2469.

100. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006; 24:3401.
101. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Nutrition intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. Cancer 2011; 117:1775.
102. Ryan AM, Reynold JV, Healy L, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EP) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double blinded randomized controlled trial. Ann Surg 2009; 249:355.
103. van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids effect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. J Nutr 2010; 14:1774.
104. Weed HG; Ferguson ML, Gaff RL, et al. Lean body mass gain in patients with head and neck squamous cell cancer treated perioperatively with a protein- and energy-dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid. Head Neck 2011; 33:1027.
105. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. Br J Cancer 2011; 105:1469.
106. Dewey A, Baugham C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD004597.
107. Lissioni P, Ardizzoia A, Perego MS, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha secretion by pentoxifylline in advanced cancer patients with abnormally high blood levles of tumor necrosis factor-alpha. J Biol Regul Homeost Agents 1993; 7:73.
108. Dezube BJ, Sherman ML, Fridovich-Keil JL, et al. Down-regulation of tumor necrosis factor expression by pentoxifylline in cancer patients, a pilot study. Cancer Immunol Immunother 1993; 36:57
109. Goldberg RM, Loprinzi CL, Maillard JA, et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 1995; 13:2856.
110. Jatoi A, Dakhil SR, Nguyen PL, et al. A placebo-controlled, double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. Cancer 2007; 110:1396.
111. Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). Lung Cancer 2010; 68:234.
112. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo-controlled trial. Gut 2005; 54:540.
113. Reid K, Mills M, Cantwell M, et al. Thalidomide for managing cancer cachexia, Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD008664.
114. Loprinzi CL, Goldberg RM, Su JQ, et al. Placebo-controlled trial of hydralazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12:1126.

115. Loprinzi CL, Kuross SA, O'Fallon JR, et al. Randomized placebo-controlled evaluation of hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1994; 12:1121.
116. Kosty MP, Fleishman SB, Herndon JE 2nd, et al. Cisplatin, vinblastine and hydralazine sulfate in advanced, non-small-cell lung cancer: a randomized placebo-controlled, double-blind, phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 1994; 12:1113.
117. Hainer MI, Tsai N, Komura ST, Chiu CL. Fatal hepatorenal failure associataed with hydrazine sulfate. Ann Intern Med 2000; 133:877.
118. Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. Clin Cancer Res 2007; 13:2699.
119. Lissioni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Is there a role for melatonin in treatment of neoplastic cachexia? Eur J Cancer 1996; 32A:1340.
120. Lissioni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal horomone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. J Pineal Res 1997; 23:15.
121. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, et al. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2013; 31:1271.
122. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, et al. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. Am J Hosp Palliat Care 2010; 23:106.
123. Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, et al. Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer 1999; 86:684.
124. Navari RM, Brenner MC, Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. Support Care Cancer 2010; 18:951.
125. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, et al. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer 1999; 79:495.
126. Macciò A, Madeddu C, Gramiganano G, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. Gynecol Oncol 2012; 124:417.
127. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. Oncologist 2010; 15:200

# Životopis

Trpimir Matoković, 25.11.1992.
097 7157 486
trpimirmatokovic@gmail.com

**Edukacija**

OŠ "Rudeš" 1999.-2000. godine

OŠ "Bukovac" 2000.-2007. godine

V. gimnazija, Zagreb 2007.-2011. godine

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu 2011.-2018.

**Osobne vještine**

Materinski jezik: Hrvatski

Ostali jezici: Engleski (B2)

Digitalne vještine: dobro vladam Microsoft Officeom, imam iskustva u vođenju internetskih stranica

Vozačka dozvola B kategorije

**Dodatne informacije**

2012.-2018. godine aktivni član EMSA-e Zagreb i SSHLZ-a
2017.-2018. godine sam obnašao funkciju predsjednika SSHLZ-a i podpredsjednika za vanjske poslove EMSAe Zagreb

Od 2012.-2018. godine sudjelovao sam u organizaciji studentskog kongresa "ZIMS"
2017. godine sam vodio organizacijski odbor studentskog kongresa "ZIMS"

Za sudjelovanje u projektu "Medicinari Velikog Srca" primio sam 2018. godine Rektorovu nagradu

Sudjelovao sam i u organizaciji projekata: "Bolnica za medvjediće" i "Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine"