

מניעת נויטרופניה שנגרמה בעקבות טיפול כימותרפי על ידי צריכת דבש

ייחודי

Jamal Zidan, Lika Shetver, Anthony Gershuny, Amira Abzah, Sigalit Tamam, Moshe Stein, and Eitan Friedman

¹ היחידה לאונקולוגיה, בית חולים זיו, צפת; ² הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה;

³ Department of Clinical Oncology, Oldchurch Hospital, Ramford, UK

והמחלקה לאונקולוגיה המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה, ⁴ היחידה לאונקולוגיה, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, ישראל.

תקציר:

נויטרופניה מלווה בחום מהווה תופעת לוואי חמורה של טיפול כימותרפי. פקטורים המעודדים גידול מושבות תאי דם (CSFs) ניתנים כטיפול ראשוני ושניוני בחולים עם נויטרופניה מדרגה רביעית. השימוש בפקטורים אלו הוא יקר ומלווה בתופעות לוואי. במחקר הנוכחי, דבש Life-Mel (LMH) ניתן לחולים שקיבלו טיפול כימותרפי וזאת כדי למנוע נויטרופניה וכדי להפחית את הצורך בשימוש בפקטורי גידול מושבות. 30 חולי סרטן שקיבלו טיפול כימותרפי עבור מחלה ראשונית או מחלה גרורתית השתתפו במחקר. כל החולים סבלו מנויטרופניה בדרגה רביעית לאחר טיפול כימותרפי וטופלו בפקטורי גידול מושבות. החולים חזרו על הטיפול הכימותרפי אך הפעם בתוספת דבש LMH שנטלו במשך 5 ימים. בדיקות דם לספירה נלקחו על בסיס שבועי. ב-12 חולים (40%) לא הייתה חזרה של הנויטרופניה לאחר הטיפול בדבש LMH והם לא נזקקו לטיפול בפקטורי גידול מושבות. שמונה עשר מהחולים (60%) שטופלו בדבש LMH פיתחו נויטרופניה והזדקקו לטיפול בפקטורי גידול מושבות (מובהקות $p = 0.007$). רמת ההמוגלובין נותרה גבוהה מ-11 גרם/דציליטר במהלך נטילת דבש LMH ב-19 מהחולים (64%). רק 3 חולים (10%) סבלו מטרומבוציטופניה (ירידה במספר הטסיות). שמונה חולים (32%) דיווחו על שיפור באיכות החיים. השימוש בדבש LMH בחולים עם סיכון גבוה לפתח נויטרופניה בעקבות טיפול כימותרפי, מפחית את הסיכון לפאן-ציטופניה ומפחית את צורך השימוש בפקטורי גידול מושבות. דבש LMH אינו יקר, חסר תופעות לוואי ופשוט לתת אותו.

מבוא:

דיכוי מח עצם הוא תופעת הלוואי הטוקסית המשמעותית ביותר של שימוש ברוב החומרים הכימותרפיים ובאופן טיפוסית מהווה גורם המגביל את מינון החומרים. מוות בעקבות טיפול כימותרפי נגרם כתוצאה מזיהום עקב ירידה בכמות תאי הדם הלבנים (לויקופניה) הנגרמת ע"י הטיפול או כתוצאה מדימום עקב ירידה במספר הטסיות (טרומבוציטופניה). מאגר תאי האב במח העצם אשר באופן נורמלי מתרבים בצורה מהירה מושפע ע"י חומרים כימותרפיים ונצפית ירידה במספר תאי הדם הלבנים בדם ההיקפי כ-7 עד 14 יום לאחר מתן החומר כתלות בסוג החומר ועוצמת הטיפול הניתן¹. היארעות זיהומים קשים עולה בצורה דרמטית כאשר המספר האבסולוטי של הנויטרופילים נמוך מ-1000 תאים למיליטר דם. כאשר מספר הלימפוציטים נמוך מ-700 תאים למ"ל דם קיים סיכוי של 49% להתפתחות של נויטרופניה מלווה בחום². ככלל,

נויטרופניה מלווה בחום מטופלת באישפוז מיידי ומתן פומי של אנטיביוטיקה³. פרט להשפעה שיש לחום מלווה בנויטרופניה על איכות חייו של החולה, מצב זה עלול להביא לעיכוב בהמשך מתן הטיפול הכימותרפי ולגרום להפחתת המינון של החומרים הניתנים.

פקטורי גידול מושבות (CSFs) מצויים בשימוש נרחב בצמוד לטיפולים במינון סטנדרטי של כימותרפיה ובחולים עם נויטרופניה מלווה בחום. שימוש רוטיני בפקטורים אלה כטיפול פרופילקטי (מניעת) ראשוני נגד חום מלווה בנויטרופניה באותם חולים שלא קיבלו טיפול בעבר, יכול להוריד את שיעור ההארעות של סיבוך זה עד כדי 50%⁴ אך זאת תוך השפעה מועטה מאד על ריפוי המחלה הראשונית ועל סיכויי ההישרדות⁵. שימוש שניוני בפקטורי גידול מושבות באותם חולים שסבלו מאירוע קודם של נויטרופניה מלווה בחום, סובלים מנויטרופניה כתוצאה מהמחלה הראשונית או שיש להם היסטוריה של נויטרופניה בזמן קבלת טיפול כימותרפי בעבר בין אם במינון נמוך יותר או באותו מינון, הוא בעל ראציונל כפול. ראשית, על פי ההנחיות משנת 2000 של החברה האמריקאית לאונקולוגיה קלינית (ASCO)¹, קבוצת חולים אלו היא בעלת סבירות גבוהה להפיק תועלת רבה מטיפול בפקטורי גידול מושבות ושנית, השימוש בפקטורים אלה, טיפול יקר בפני עצמו הנושא עמו כמה וכמה תופעות לוואי, מקצר את משך זמן הנויטרופניה.

מחקר פרוספקטיבי זה מבוסס על מספר מקרים ספורדים בהם דבש מסוג מיוחד, דבש Life-Mel (LMH), שיפר את איכות חיי המטופלים ואת ספירות הדם שלהם בתקופת טיפול כימותרפי⁶. מטרת המחקר הייתה לספק טיפול פרופילקטי ומגן כנגד נויטרופניה ובכך להפחית את הצורך בשימוש שניוני בפקטורי גידול מושבות בחולים המקבלים דבש LMH.

אנליזה סטטיסטית:

הבדלים בין ממוצעים חושבו באמצעות Student's t test. ערכי ρ קטנים מ-0.05 חושבו כמעידים על משמעות סטטיסטית.

שיטות:

שלושים חולים טופלו. קריטריון להכללה במחקר היה הוכחה היסטולוגית לקיומה של מחלה ממאירה ראשונית או גרורתית. חולים טופלו בכימותרפיה כטיפול אדג'ובנטי (הערת מתרגם: טיפול משלים הניתן לאחר טיפול ראשוני שהוא כירורגי בד"כ). או כטיפול במחלה גרורתית. כל החולים סבלו בעבר מנויטרופניה בדרגה רביעית (ספירת גרנולוציטים נמוכה מ 500 תאים למ"ל דם) כתוצאה מטיפול כימותרפי זהה וטופלו אז בפקטורי גידול מושבות. בקורס הטיפולי הבא הם קיבלו 5 גרם ליום של דבש LMH במתן דרך הפה (מתוצרת Express Honey, "צוף גלובוס", ישראל) במשך 5 ימים. הדבש ניתן החל מיום הכימותרפיה הראשון ונלקח בבוקר על קיבה ריקה. צריכת הדבש חזרה על עצמה בכל יום טיפול במשך 5 ימים. דבש זה יוצר באופן טבעי; הדבורים הוזנו בצמחי מרפא ביניהם אכיניציאה (*Echinacea pallidum*), *Uncaria* *Eleutherococcus senticosus*, *tomentosa* וצמחים נוספים (טבלה מס' 1). לחולים נלקחו דגימות דם לספירה, לפחות פעם בשבוע לאחר כל קורס כימותרפי.

תוצאות:

כל 30 החולים היו ברי הערכה. תכונות החולים מובאות בטבלה מס' 2. יחס נקבות/זכרים היה 1:2. החולים טופלו ב- CEF (ציקלופוספמיד, אפירוביציין ו-5-FU), פקליטקסל וקרבופלטיין, גמציטבין וטקסניס חד חומריים כטיפול אדג'ובנטי או כטיפול במחלה גרורתית (טבלה מס' 3). ב-16 חולים הטיפול היה אדג'ובנטי, ב-10 חולים הטיפול היה במחלה גרורתית וב-4 חולים הוא ניתן כטיפול נאו-אדג'ובנטי (הערת מתרגם: טיפול הניתן לפני טיפול כירורגי על מנת לצמצם את היקף הגידול, להקטין את סיכוני ולשפר את סיכויי הניתוח להסרתו). ממוצע מספר הטיפולים בדבש היה 3 (טווח אחד עד חמש). כל החולים קיבלו דבש LMH. רק חולים שפיתחו נויטרופניה תחת הטיפול בדבש קיבלו פקטורי גידול מושבות. שנים עשר חולים (40%) לא פיתחו נויטרופניה ולא קיבלו טיפול בפקטורי גידול מושבות; 18 חולים (60%) הזדקקו לטיפול בפקטורי גידול מושבות בשל נויטרופניה בתקופת הטיפול בדבש ($p=0.007$). רמת המוגלובין בדם השתפרה ב-19 חולים (64%) ($p=0.4$) (טבלה מס' 4). רק שלושה חולים (10%) פיתחו טרומבוציטופניה במהלך תקופת הטיפול בדבש ($p=0.3$). שמונה חולים (32%) דיווחו על שיפור באיכות החיים בזמן פעילות יומיומית בתקופת נטילת הדבש.

דיון:

דבש מכיל מינרלים וחומרים אורגניים אך מורכב בעיקר מסוכרים (כ-80%) וממים (כ-20%)⁷. בנוסף, ידוע כי דבש מכיל אנזימים מסוימים כגון דיאסטאז, אינברטאז, סכראז, קטלאז וגלוקוז אוקסידאז⁸. דבש רוכש את הארומה הייחודית לו, צבעו וטעמו בהתאם למקור ממנו הדבורים נוטלות את החומר לשם ייצורו. ככל הנראה, תכונותיו הרפואיות והתזונתיות של הדבש תלויות בחלקן בהרכב הכימי של הפרחים מהם הדבורים נוטלות את הצוף. קיימת התעניינות גוברת, הן ברפואה האלטרנטיבית והן ברפואה הקונבנציונאלית, בדבש המיוצר ע"י דבורים שהוזנו בפרחי וצמחי מרפא מוכרים. אחד מסוגי דבש אלו הוא דבש LMH⁹. צמחי המרפא המיוחדים המשמשים כמקור לייצורו מפורטים בטבלה מס' 1. החומרים הפעילים מבחינה ביולוגית באותם צמחים הינם ויטמינים, אלקלואידים, חומצות אורגניות, פלאבנואידים, ספונינים, טנינים, רירנים, שמנים הכרחיים, שמני שומן ומרכיבים מינרליים.

מחקרים אחדים הדגימו פעילות אנטי-אוקסידנטית של דבש, בעיקר פעילות מדכאת של ייצור רדיקאליים סופר-אוקסידיים ע"י קסנטיין / קסנטיין-אוקסידאז¹⁰. עדויות מצטברות תומכות בהנחה שאפקט ההגנה של דבש כנגד דלקת מכל סוג שהיא קשורה בתכונותיו האנטי-אוקסידנטיות¹⁰.

נויטרופניה וזיהומים כתוצאה ממנה הם תופעות לוואי בעלות פוטנציאל קטלני של טיפול כימותרפי כנגד סרטן. משטר השימוש בחומרים כימותרפויטים במינון נמרץ הופך את הטיפול בדיכוי מח עצם לבעל חשיבות הולכת וגוברת. השימוש בפקטורי גידול מושבות בחולים עם נויטרופניה לאחר טיפול כימותרפי הפך רוטיני. כימותרפיה יכולה להחמיר התפתחות והתקדמות של אנמיה בחולי סרטן. שיעור ההארעות של אנמיה הדורשת טיפול בעירוי דם כתוצאה מטיפול

כימותרפי נעה בין 40%-9%. טיפול בתכשיר אריתרופויטין רקומביננטי (rhEPO) מעלה את רמת ההמוגלובין בדם, מקטין את הצורך בשימוש בעירווי דם ומקדם תופעות לוואי שליליות.

במחקר הנוכחי, דבש LMH ניתן לחולים עם נויטרופניה חמורה לאחר כימותרפיה ולחולים שהיו אמורים לקבל פקטורי גידול מושבות במהלך הקורס הכימותרפי הזהה הבא כטיפול פרופילקטי. אנו מצאנו דבש זה כיעיל בהורדת הארעות אנמיה ב- 64% מהחולים ובהפחתת הארעות של נויטרופניה חמורה על אף ש- 40% מהחולים נזקקו בסופו של דבר לטיפול בפקטורי גידול מושבות. שיעור ההארעות של טרומבוציטופניה גם כן היה נמוך עד מאד. שליש מהחולים דיווחו על שיפור באיכות החיים במהלך הטיפול בדבש. לא היו כל תופעות לוואי לאחר נטילת דבש. מתן דבש LMH הוחל ביום הראשון לטיפול הכימותרפי בהתאם להנחיות ה- ASCO, המציעות כי התחלת מתן פקטורי גידול מושבות עד 5 ימים לפני הטיפול הכימותרפי, מביאה להתאוששות אופטימלית בייצור נויטרופילים¹.

המחיר הכלכלי של אשפוז בשל נויטרופניה מלווה בחום הוא גבוה כמו גם המחיר של הטיפול בנויטרופניה באמצעות פקטורי גידול מושבות ובאנמיה ע"י אריתרופויטין. מאידך, עלות דבש LMH לשם מניעת התפתחות נויטרופניה ו/או אנמיה היא זניחה בהשוואה לעלות טיפול בפקטורי גידול מושבות ובאריתרופויטין ולמעשה רק כ- 8% מהעלות של פקטורי גידול מושבות עבור קורס כימותרפי אחד.

לסיכום, טיפול בדבש LMH הוא זול, בטוח ויעיל למניעה של פאן-ציטופניה המושרית ע"י טיפול כימותרפי. מתוכננים מחקרים נוספים עם מדגם חולים גדול יותר על מנת לאשש תוצאות אלה.

טבלה מס' 1	
צמחי מרפא ששימשו להזנת הדבורים	
<i>Echinacea pallidum</i>	<i>Turaxacum officinalis</i>
<i>Uncaria tomentosa</i>	<i>Chicorium intubus</i>
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	<i>Vaccinium myrtillis</i>
<i>Urtica dioica</i>	<i>Avena sativa</i>
<i>Calendula officinalis</i>	<i>Inula helenium</i>
<i>Trifolium platense</i>	<i>Melilotus officinalis</i>
<i>Mellisa officinalis</i>	<i>Ficus carica</i>
<i>Morus albus</i>	<i>Beta vulgaris</i>
<i>Ribes rubrum</i>	

טבלה מס' 2		
מאפייני החולים בטרם נטילת הדבש		
% החולים	מספר החולים	מאפיין
100	30	מספר כל החולים גיל (שנים)
	57	ממוצע
	39-76	טווח
		מגדר
33	10	זכר
67	20	נקבה
		מוצא
37	11	יהודי אשכנזי
43	13	יהודי ספרדי
20	6	ערבי
		מיקום סרטן ראשוני
47	14	שד
23	7	ריאה
13	4	מעג גס
17	5	אחר
		היסטולוגיה
37	11	אדנוקרצינומה
40	12	קרצינומה דוקטלית פולשנית
6	2	לימפומה ממאירה
17	5	אחר
		מצב תפקודי (סקלת ECOG)
33	10	1
47	14	2
10	6	3
		מחלות כרוניות
37	11	כן
63	19	לא
		טיפול קודם
80	24	ניתוח
30	9	כימותרפיה
70	21	לא כימותרפיה

טבלה מס' 3

טיפול כימותרפי		
	מספר החולים	כימותרפיה
	11	CEF
	3	Taxol + carboplatin
	1	Carboplatin
	4	CPT11 + 5FU
	4	Gemzar + carboplatin
	2	Nevelbine
	2	CHOP
	3	Taxol
		מטרת הטיפול
53%	16	אדג'ובנט
34%	10	מחלה גרורתית
13%	4	ניאו-אדג'ובנט
<p>הערות: 2 חולים עם לימפומה ממארת נכללו בתת קבוצת האדג'ובנט. E – epirubicin ,C – cyclophosphamide ,O – oncovin ,H – adriamycin ,F – 5FU ,P – prednisone</p>		

טבלה מס' 4		
ספירות דם לפני ואחרי טיפול בדבש		
במהלך טיפול כימותרפי עם נטילת דבש. מספר חולים (אחוז)	במהלך טיפול כימותרפי לפני נטילת דבש. מספר החולים (אחוז)	
18 (60) 12 (40) ($\rho = 0.007$)	30 (100) 0	נויטרופילים (מס' אבסולוטי) יותר מ- 500 למ"ל דם פחות מ- 500 למ"ל דם המוגלובין
19 (64) ($\rho = N.S$) 4 (13) 7 (23)	8 (27) 7 (23) 15 (50)	יותר מ- 11 גר/דצ"ל בין 10-11 גר/דצ"ל פחות מ- 10 גר/דצ"ל
27 (90) ($\rho = N.S$) 3 (10)	20 (67) 10 (33)	טרומבוציטים (מס' אבסולוטי) יותר מ- 90000 למ"ל פחות מ- 90000 למ"ל
N.S – ללא משמעות סטטיסטית		

מקורות:

1. Ozer H, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; **18**:3558-3585.
2. Blay JY, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; **14**:636-643.
3. Infectious Diseases Society of America. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:730-751.
4. Phillips K, Tannock IF. Design and interpretation of clinical trials that evaluate agents that may offer protection from the toxic effects of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; **16**:3179-90.
5. Bokemeyer C, et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996; **72**:1-9.
6. Zidan J, et al. Prevention of chemotherapy induced pancytopenia by special honey intake. 16th International Congress on Anti-Cancer treatment. Paris, February 1st-4th, 2005. Poster, p:349.
7. White IW Jr. Honey. *Adv Food Res* 1978; **24**:288-374.
8. Kukagawa K, Kunugi A, Kurechi T. Chemistry and implications of degradation of phenolic antioxidants in food antioxidant. Elsevier: New York, 1990.
9. Rosenblat G, Angonnet S, Goroshit A, Tabak M, Neeman L. Antioxidant properties of honey produced by bees fed with medical plant extracts. International Conference on: Bee Products: Properties, Applications and Aitherapy. Tel-Aviv, Israel. May 26-30, 1996.
10. Bermond P. Biological effects of food antioxidants. In: Hudson BJB (ed), Food antioxidants, Elsevier Science Publishing Co. Inc: NY. 1990. pp: 193-251.