

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KAJA PRIMC

**RAZISKAVA SKLADNOSTI PREDPISOVANJA  
KEMOTERAPIJE ZA INTRAVENSKO APLIKACIJO NA  
GASTRO-ONKOLOŠKI AMBULANTI KLINIČNEGA  
ODDELKA ZA GASTROENTEROLOGIJO  
UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA  
EVALUATION OF INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY  
PRESCRIBING AT THE AMBULATORY CARE FOR  
GASTROINTESTINAL CANCER AT THE DEPARTMENT OF  
GASTROENTEROLOGY OF UNIVERSITY MEDICAL CENTRE  
LJUBLJANA**

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pod somentorstvom Mateja Dobravca Verbiča, mag. farm., spec.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., in somentorju Mateju Dobravcu Verbiču, mag. farm., spec., za vso pomoč, strokovno usmerjanje in svetovanje pri magistrskem delu. Zahvaljujem se tudi vodji Lekarne Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana asist. mag. Andreji Čufar, mag. farm., spec., za odobritev raziskave in omogočenega dostopa do podatkov.

Posebna zahvala pa gre moji družini in Blažu, ki so me tekom celotnega študija spodbujali in spremljali na poti do zelenega cilja. Najlepša hvala tudi vsem prijateljem, ki so mi z nasveti pomagali pri izdelavi magistrske naloge.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorja Mateja Dobravca Verbiča, mag. farm., spec.

Ljubljana, september 2014

Predsednica diplomske komisije: izr. prof. dr. Anamarija Zega, mag. farm.

Članica diplomske komisije: doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

# KAZALO VSEBINE

|                                                                                              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>POVZETEK.....</b>                                                                         | <b>I</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                        | <b>III</b> |
| <b>SEZNAM OKRAJŠAV .....</b>                                                                 | <b>V</b>   |
| <b>SEZNAM DEFINICIJ.....</b>                                                                 | <b>VII</b> |
| <b>UVOD .....</b>                                                                            | <b>1</b>   |
| 1 RAK PREBAVIL .....                                                                         | 1          |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIJA RAKA PREBAVIL .....                                                       | 1          |
| 1.2 RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE .....                                                     | 1          |
| 1.3 RAK ŽELODCA.....                                                                         | 2          |
| 1.4 RAK TREBUŠNE SLINAVKE.....                                                               | 3          |
| 1.5 RAK ŽOLČNIKA IN ŽOLČNIH IZVODIL .....                                                    | 3          |
| 1.6 NEVROENDOKRINI TUMOR .....                                                               | 3          |
| 2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA PREBAVIL.....                                                   | 3          |
| 2.1 CITOSTATIKI ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA PREBAVIL .....                                 | 3          |
| 2.1.1 ANALOGI PIRIMIDINSKIH BAZ .....                                                        | 4          |
| 2.1.2 PLATINOVE SPOJINE .....                                                                | 5          |
| 2.1.3 DRUGE UČINKOVINE .....                                                                 | 6          |
| 2.2 TARČNA ZDRAVILA.....                                                                     | 7          |
| 2.3 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE ..... | 8          |
| 2.3.1 5-fluorouracil v monoterapiji in kombinacijah.....                                     | 8          |
| 2.3.2 Režima »XELOX« in »XELIRI« .....                                                       | 9          |
| 2.3.3 Režim »CETUKSIMAB in IRINOTEKAN«.....                                                  | 10         |
| 2.4 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA ŽELODCA .....                    | 10         |
| 2.4.1 Režim »EOF« .....                                                                      | 10         |
| 2.4.2 Režim »EOX« .....                                                                      | 10         |
| 2.5 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA TREBUŠNE SLINAVKE .....          | 10         |
| 2.5.1 Režim »GEMCITABIN«.....                                                                | 11         |

|       |                                                                                                   |           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.2 | Režim »GEMOX« .....                                                                               | 11        |
| 2.5.3 | Režim »GEMCITABIN in KAPECITABIN« .....                                                           | 11        |
| 2.6   | <i>KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA ŽOLČNIKA ALI ŽOLČNIH IZVODIL</i> ..... | 11        |
| 2.6.1 | Režim »GEMCITABIN in CISPLATIN« .....                                                             | 12        |
| 2.6.2 | Režim »GEMOX« .....                                                                               | 12        |
| 2.6.3 | Režim »GEMCITABIN« .....                                                                          | 12        |
| 2.7   | <i>KEMOTERAPIJSKI REŽIM, UPORABLJEN PRI ZDRAVLJENJU NEVROENDOKRINIH TUMORJEV</i> .....            | 12        |
| 3     | VKLJUČEVANJE FARMACEVTOV V ONKOLOŠKO DEJAVNOST .....                                              | 12        |
| 4     | PODOBNE RAZISKAVE .....                                                                           | 14        |
|       | <b>NAMEN IN CILJI</b> .....                                                                       | <b>17</b> |
|       | <b>METODE DELA</b> .....                                                                          | <b>19</b> |
| 1     | PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA .....                                                              | 19        |
| 2     | ZBIRANJE PODATKOV .....                                                                           | 21        |
| 3     | ANALIZA PODATKOV .....                                                                            | 22        |
| 4     | STATISTIČNE METODE .....                                                                          | 30        |
|       | <b>REZULTATI IN RAZPRAVA</b> .....                                                                | <b>31</b> |
| 1     | SPLOŠNE ZNAČILNOSTI NAROČILNIC .....                                                              | 31        |
| 2     | POMANJKLJIVOST IZPOLNJEVANJA NAROČILNIC .....                                                     | 32        |
| 3     | UGOTOVLJENA NESKLADJA NA NAROČILNICAH .....                                                       | 33        |
| 3.1   | <i>NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Bolnikovi osebni podatki«</i> .....                               | 34        |
| 3.2   | <i>NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Režim terapije«</i> .....                                         | 35        |
| 3.3   | <i>NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Dnevi terapije«</i> .....                                         | 45        |
| 3.4   | <i>NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Odmerek zdravila«</i> .....                                       | 49        |
| 3.5   | <i>NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Infuzijska raztopina«</i> .....                                   | 51        |
| 3.6   | <i>ZDRAVLJENJE, NESKLADNO S SPREJETIMI REŽIMI KT</i> .....                                        | 52        |
| 4     | INTERVENCIJE .....                                                                                | 52        |
| 4.1   | <i>INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Bolnikovi osebni podatki«</i> .....                | 54        |
| 4.2   | <i>INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Režim terapije«</i> .....                          | 54        |
| 4.3   | <i>INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Dnevi terapije«</i> .....                          | 54        |

|                                                           |                                                                            |           |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4                                                       | INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Odmerek<br>zdravila« .....     | 55        |
| 4.5                                                       | INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Infuzijska<br>raztopina« ..... | 56        |
| 4.6                                                       | OSTALE INTERVENCIJE .....                                                  | 56        |
| 4.7                                                       | VSE INTERVENCIJE .....                                                     | 57        |
| 6                                                         | OMEJITVE KLINIČNE RAZISKAVE .....                                          | 59        |
| <b>SKLEPI IN PRIPOROČILA.....</b>                         |                                                                            | <b>60</b> |
| <b>LITERATURA .....</b>                                   |                                                                            | <b>62</b> |
| <b>PRILOGA .....</b>                                      |                                                                            | <b>69</b> |
| PRILOGA 1: KEMOTERAPIJSKI REŽIMI .....                    |                                                                            | 69        |
| PRILOGA 2: NAROČILNICA ZA PRIPRAVO NEVARNIH ZDRAVIL ..... |                                                                            | 75        |

## KAZALO SLIK

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Slika 1: Shema poteka sprejema naročilnice za pripravo KT.....                                                                                                                                                                                                   | 20 |
| Slika 2: Shema sprejemanja odločitev o skladnosti posameznih sklopov naročilnice .....                                                                                                                                                                           | 28 |
| Slika 3: Razvrstitev naročilnic, vključenih v raziskavo .....                                                                                                                                                                                                    | 31 |
| Slika 4: Graf s frekvencami in deleži naročilnic s pomanjkljivo izpolnjenim ali neizpolnjenim sklopom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih.....                                                                                                                 | 32 |
| Slika 5: Graf s frekvencami in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic z neskladjem v posameznem sklopu podatkov na naročilnici v obeh obravnavanih obdobjih .....                                                                                                | 34 |
| Slika 6: Graf s frekvencami in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 1. sklopu podatkov na naročilnici v obeh obravnavanih obdobjih.....                                                                                         | 35 |
| Slika 7: Graf s frekvencami in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 2. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih.....                                                                                                        | 36 |
| Slika 8: Graf s frekvencami in deleži naročilnic z režimom KT, ki se ne nahaja v smernicah niti v Zbirki režimov, v obeh obravnavanih obdobjih .....                                                                                                             | 37 |
| Slika 9: Graf s frekvencami in deleži naročilnic z režimom KT, ki se ne nahaja v smernicah, nahaja pa se v Zbirki režimov, v obeh obravnavanih obdobjih.....                                                                                                     | 38 |
| Slika 10: Graf s frekvencami in deleži naročilnic s posameznim tipom neskladja v 3. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih. Datum z zamikom smo označili kot Datum <sub>Z</sub> , datum z neskladnim odmernim intervalom pa kot Datum <sub>N</sub> . ..... | 46 |
| Slika 11: Graf s frekvencami in deleži naročilnic z neskladnim odmernim intervalom glede na posamezni režim KT v obeh obravnavanih obdobjih .....                                                                                                                | 47 |

## KAZALO PREGLEDNIC

|                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Preglednica I: Določanje izpolnjenosti 1. sklopa podatkov na naročilnici.....                                                                            | 22 |
| Preglednica II: Režim KT »MAYO, oksaliplatin in bevacizumab«.....                                                                                        | 38 |
| Preglednica III: »Prilagojen režim KT MAYO in oksaliplatin« .....                                                                                        | 39 |
| Preglednica IV: »Prilagojen režim KT XELOX in bevacizumab« .....                                                                                         | 40 |
| Preglednica V: Režim KT »XELOX in panitumumab«.....                                                                                                      | 41 |
| Preglednica VI: Režim KT »XELIRI in panitumumab«.....                                                                                                    | 41 |
| Preglednica VII: Režim KT »XELIRI in cetuksimab« .....                                                                                                   | 42 |
| Preglednica VIII: »Prilagojen režim KT EOX« .....                                                                                                        | 43 |
| Preglednica IX: »Prilagojen režim KT EOF«.....                                                                                                           | 43 |
| Preglednica X: Prilagojen režim etopozid in cisplatin .....                                                                                              | 44 |
| Preglednica XI: »Prilagojen režim GEMOX«.....                                                                                                            | 44 |
| Preglednica XII: Frekvence in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 4. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih..... | 49 |
| Preglednica XIII: Število neskladij pred in po izvedenih intervencijah pri posameznem sklopu naročilnice ter število izvedenih intervencij .....         | 53 |

## POVZETEK

**Ozadje in namen raziskave.** Oddelek za pripravo citostatične terapije Lekarne Univerzitetnega Kliničnega Centra Ljubljana po naročilu Gastro-onkološke ambulate Kliničnega oddelka za gastroenterologijo pripravlja kemoterapijo za intravensko aplikacijo gastro-onkološkim bolnikom. Pregledali smo naročilnice, sprejete na Oddelek za pripravo citostatične terapije, pred in po vključitvi kliničnega farmacevta. Določili smo skladnost predpisanih režimov zdravljenja s sprejetimi kemoterapijskimi režimi, ki jih priporočajo mednarodne smernice za zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov.

**Metode.** V retrospektivno raziskavo smo vključili naročilnice, sprejete na Oddelek za pripravo citostatične terapije v dveh obravnavanih obdobjih, in sicer september-december leta 2012 (1. obdobje) in leta 2013 (2. obdobje). Primerjalno smo analizirali pomanjkljivosti pri izpolnjevanju naročilnic, neskladja, prisotna na naročilnicah, ter intervencije, s katerimi so farmacevti na Oddelku za pripravo citostatične terapije odpravljali neskladja v 2. obdobju.

**Rezultati.** V 1. in 2. obdobju smo zabeležili 50,5 % in 34,5 % pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic ter 61,1 % in 46,9 % naročilnic z najmanj enim neskladjem. Razlika med obravnavanima obdobjema je statistično signifikantna. Delež naročilnic z neskladjem pri izračunu telesne površine je znašal 15,1 % v 1. in 12,2 % v 2. obdobju. Delež naročilnic, pri katerih je bil režim neskladno poimenovan, je znašal 3,8 % v 1. in 2,7 % v 2. obdobju. Na 21,3 % v 1. in 15,8 % naročilnic v 2. obdobju je bil predpisan režim, katerega nismo našli v sprejetih smernicah za zdravljenje. Na 23,6 % v 1. in 18,6 % naročilnic v 2. obdobju je bil najmanj eden od predpisanih datumov zamaknjen za 4 dni ali več, na 17,1 % v 1. in 10,2 % naročilnic v 2. obdobju pa je bil predpisan neskladen odmerni interval. Delež naročilnic z vsaj enim odmerkom, ki ni skladen z izračunano telesno površino, je znašal 28,9 % v 1. in 7,7 % v 2. obdobju. Zabeležili smo 1 neskladje pri predpisu infuzijske raztopine, in sicer v 1. obdobju. V 2. obdobju, v katerem so farmacevti izvajali intervencije, smo zabeležili skupno 60 intervencij. Intervencije so znižale delež neskladnih naročilnic s 46,9 % na 40,1 %.

**Zaključek.** Na osnovi rezultatov raziskave ocenjujemo, da skladnost predpisovanja kemoterapije s sprejetimi kemoterapijskimi režimi v smernicah za zdravljenje ni na zadovoljivi ravni. Visoko število in širok spekter različnih tipov izvedenih intervencij



potrjujeta potrebo po aktivni vključitvi farmacevtov v proces zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov. Naša raziskava predstavlja prvo fazo širše zastavljenega projekta, v okviru katerega se načrtuje vzpostaviti večje sodelovanje Oddelka za pripravo citostatične terapije z Gastro-onkološko ambulanto.

**Ključne besede:** kemoterapija, citostatiki, predpisovanje zdravil, onkologija, gastro-onkologija

## ABSTRACT

**Background and objective.** Chemotherapy Preparation Unit at the Pharmacy of University Medical Centre Ljubljana prepares intravenous chemotherapy for patients with gastrointestinal cancer at the Ambulatory care unit of the Department of gastroenterology. Chemotherapy order forms accepted to Chemotherapy Preparation Unit were reviewed and their conformity with established chemotherapy regimens in international guidelines was determined before and after clinical pharmacist' integration.

**Design.** We conducted a retrospective study, which included all chemotherapy order forms, accepted to Chemotherapy Preparation Unit in two periods, September to December of 2012 (period 1) and 2013 (period 2). Completeness of chemotherapy order forms, types and numbers of discrepancies and types and numbers of interventions performed during period 2 were comparatively assessed.

**Results.** The rates of uncompleted chemotherapy order forms in period 1 and period 2 were 50.5 % and 34.5 %. Chemotherapy order forms with at least one discrepancy were recognized in 61.1 % and 46.3 % (Period 1 and 2, respectively). The difference between the both periods is statistically significant. Rates of chemotherapy order forms with discrepant calculation in body surface area were 15.1 % and 12.2 % (Period 1 and 2, respectively). Rates of chemotherapy order forms with discrepant names of prescribed chemotherapy regimen were 3.8 % and 2.7 % (Period 1 and 2, respectively). In 21.3 % and 15.8 % of cases (Period 1 and 2, respectively) the prescribed chemotherapy regimen was not found in the guidelines. In 23.6 % and 18.6 % of cases (Period 1 and 2, respectively) at least one of the prescribed dates was delayed for at least 4 days and in 17.1 % and 10.2 % of cases (Period 1 and 2, respectively) a discrepant dosage interval was prescribed. Doses more than 10% discrepant from the calculated ones (according to the patients' body surface area or weight) were prescribed in 28.9% and 7.7% of cases (Period 1 and 2, respectively). In period 1 one discrepancy was recognized regarding prescribed vehicle for the drug. 60 clinical pharmacists' interventions were registered during period 2. Interventions lowered the rate of discrepant chemotherapy order forms from 46,9 % to 40,1 %.

**Conclusion.** We conclude that the conformity of prescribed chemotherapy with established chemotherapy regimens is not satisfactory. High numbers and a wide spectrum of different

types of interventions confirm the need for an active integration of pharmacists into the medical treatment of cancer patients. Our research represents the first phase of a project which plans to improve cooperation of Chemotherapy preparation unit with Ambulatory care unit of the Department of gastroenterology.

**Key words:** chemotherapy, cytostatic drugs, prescribing of drugs, oncology, gastrointestinal oncology

## SEZNAM OKRAJŠAV

|         |                                                                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-FU    | 5-fluorouracil                                                                                                        |
| BSA     | telesna površina (ang. <i>body surface area</i> )                                                                     |
| DNA     | deoksiribonukleinska kislina (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )                                                     |
| EGFR    | receptor za epidermalni rastni dejavnik (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )                               |
| EOX     | epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin                                                                                 |
| EOF     | epirubicin, oksaliplatin, 5-fluorouracil                                                                              |
| FOLFIRI | 5-fluorouracil, irinotekan                                                                                            |
| FOLFOX  | 5-fluorouracil, oksaliplatin                                                                                          |
| GEMOX   | gemcitabin, oksaliplatin                                                                                              |
| GOA     | Gastro-onkološka ambulanta                                                                                            |
| i. v.   | intravensko                                                                                                           |
| LV      | kalcijev folinat (Levkovorin <sup>®</sup> )                                                                           |
| KOGE    | Klinični oddelek za gastroenterologijo                                                                                |
| K-ras   | Kirstenov homolog virusnega onkogenega podganjega sarkoma-2 (ang. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> ) |
| KT      | kemoterapija                                                                                                          |
| NET     | nevroendokrini tumor                                                                                                  |
| PCT     | Priprava citostatične terapije                                                                                        |
| p.o.    | peroralna aplikacija (lat. <i>per os</i> )                                                                            |
| RNA     | ribonukleinska kislina (ang. <i>ribonucleic acid</i> )                                                                |
| RDČD    | rak debelega črevesa in danke                                                                                         |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC    | povzetek značilnosti zdravila (ang. <i>summary of product characteristics</i> )      |
| TS     | trebušna slinavka                                                                    |
| UKC    | Univerzitetni klinični center                                                        |
| VEGF   | žilni endotelijski rastni dejavnik (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> ) |
| XELIRI | kapecitabin, irinotekan                                                              |
| XELOX  | kapecitabin, oksaliplatin                                                            |

## **SEZNAM DEFINICIJ**

Povzeto po Slovenskem medicinskem slovarju:

Alopecija - bolezen, pri kateri izpadejo lasje in dlake

Angiogeneza - razvoj žil

Apoptoza - programirana celična smrt

Ascites- nabiranje serozne tekočine v trebušni votlini

Ekstravazacija - nenamerno uhajanje zdravila od predvidene žilne poti v okolno tkivo

Granulocitopenija - znižana koncentracija granulocitov v krvi

Hipertenzija - visok krvni tlak

Hipotenzija - nizek krvni tlak

Kaheksija - huda splošna telesna oslabeledost

Kardiomiopatija – okvara srčne mišice

Metastaziranje - širjenje metastaz oziroma zasevkov po telesu preko krvožilja in limfnega sistema

Mielosupresija - zavora delovanja kostnega mozga, ki se lahko izrazi kot anemija, nevtropenija, granulocitopenija in trombocitopenija

Nevtropenija - znižana koncentracija nevtrofilcev v krvi

Paliacija - blaženje bolezenskih simptomov ali lajšanje bolečin, ki ni zdravljenje same bolezni

Rinitis - vnetje nosne sluznice

Stomatitis - vnetje ustne sluznice

Trombocitopenija - znižana koncentracija trombocitov v krvi

Tromboembolija - nenadna zamašitev žile s krvnim strdkom

Tromboflebitis - vnetje venske stene, navadno z razvojem trombusov na intimi, z zoženjem in zaporo svetline vene

Valvula - podkožni prekat, prek katerega poteka aplikacija zdravila v centralno veno

Vazodilatacija - zmanjšanje tonusa gladke mišičnine v žilni steni, ki povzroči širjenje žil

# UVOD

Rak je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije eden vodilnih vzrokov smrti; v letu 2012 je za rakom umrlo 8,2 milijona ljudi (1). V Sloveniji med pet najpogostejših vrst raka spadajo kožni rak (razen melanoma), rak debelega črevesa in danke (RDČD), rak prostate, rak pljuč in rak dojke (2).

Zdravljenje raka je multidisciplinarno. Zdravljenje raka je lahko kirurško, z obsevanjem – radioterapija ali sistemsko – kemoterapija (KT). KT je po splošni definiciji uporaba zdravil za zdravljenje bolezni, v ožjem smislu pa pomeni uporabo citotoksičnih zdravil za uničevanje rakavih celic (3). V magistrski nalogi s tem izrazom zajemamo tako zdravljenje s citostatiki kot tudi s tarčnimi zdravili (4). KT se uporablja kot:

- dopolnilno ali adjuvantno sistemsko zdravljenje po popolni odstranitvi celotnega tumorja z namenom uničenja metastaz in zmanjšanja verjetnosti za ponovitev bolezni;
- neoadjuvantno sistemsko zdravljenje pred kirurško odstranitvijo tumorja z namenom zmanjšanja tumorja, kar omogoči manjši kirurški poseg;
- sistemsko zdravljenje metastatske bolezni, kadar zdravimo bolezen z že dokazanimi oddaljenimi zasevki;
- paliativno zdravljenje, kadar je namen sistemskega zdravljenja lajšanje simptomov bolezni in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov (4).

## 1 RAK PREBAVIL

### 1.1 *EPIDEMIOLOGIJA RAKA PREBAVIL*

Rak prebavil v Sloveniji skupno predstavlja več kot četrtno vseh novo odkritih rakov; v letu 2010 je za rakom prebavil zbolelo več kot 3000 oseb, umrlo pa več kot 2000 oseb. Med raki prebavil je najbolj pogost RDČD, sledijo rak želodca, rak trebušne slinavke (TS), rak jeter ter rak žolčnika in žolčnih izvodil (5).

### 1.2 *RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE*

RDČD se v približno dveh tretjinah primerov nahaja na debelem črevesu, v eni tretjini primerov pa na danki. Ob postavitvi diagnoze ima več kot polovica bolnikov področno napredovalo bolezen, približno 15 % ima zasevke v oddaljenih organih, najpogosteje so to regionalne bezgavke, jetra, pljuča, kosti in možgani (6).



Med gene s pomembnim vplivom na nastanek raka uvrščamo skupino onkogenov *ras*. Onkogeni *ras* kodirajo proteine, ki se nahajajo na celični membrani in so soudeleženi pri prenosu signalov za rastne in mitogene dejavnike. Pri RDČD je izrednega pomena mutacija v genu Kirstenov homolog virusnega onkogenega podganjega sarkoma-2 (*K-ras*). Onkogen *K-ras* kodira protein K-ras, ki igra pomembno vlogo v signalni poti prek receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) do jedra celice, tako epitelijske kot tudi tumorske. Pri tumorjih z nemutiranim *K-ras* genom (ang. *wild-type*) z blokado receptorjev EGFR lahko prekinemo to signalno pot do jedra celice. Pri mutiranem genu *K-ras* pa je protein K-ras stalno aktiviran in v jedro pošilja naročila za rast celic ne glede na blokado receptorjev EGFR. Mutacijo gena *K-ras* na tumorju ugotovimo z genskim testom vzorca tumorskega tkiva. Okoli 65 % bolnikov z RDČD ima nemutiran in okoli 35 % ima mutiran *K-ras* gen (7). EGFR je prisoten na epitelijskih in tumorskih celicah epitelijskega izvora. Tumorji z večjo ekspresijo EGFR hitreje rastejo in imajo večjo verjetnost za metastaziranje (8).

Izbor zdravljenja RDČD je odvisen od stadija bolezni, značilnosti tumorja in splošnega zdravstvenega stanja bolnika. Kirurgija je najpogostejši način zdravljenja bolnikov v vseh stadijih bolezni. Popolna kirurška odstranitev tumorja je edini način zdravljenja, ki daje bolniku možnost ozdravitve. Delna odstranitev tumorja je indicirana le v primerih paliacije, kadar je bolnik v slabem splošnem zdravstvenem stanju in z rakom v napredovalem stadiju, ki neposredno ogroža življenje (ileus, predrtje). Pooperativno sledi dopolnilna (adjuvantna) KT in/ali obsevanje (6).

### **1.3 RAK ŽELODCA**

Najpogostejši rak želodca je adenokarcinom ali žlezni rak. Popolna operacijska odstranitev želodca je zaenkrat še vedno edini način zdravljenja, ki daje bolniku z rakom želodca možnost ozdravitve. Ob tem odstranijo tudi pripadajoče področne bezgavke. Standardni način zdravljenja nato vključuje dopolnilno KT in obsevanje. Pri lokalno napredovalem raku želodca se vse bolj uveljavlja predoperativna KT. Če ta ni izvedljiva, se zaradi boljše kakovosti bolnikovega življenja izvede paliativna kirurška odstranitev želodca. S paliativno KT lahko pri nekaterih bolnikih z metastatskim rakom želodca podaljšamo preživetje in izboljšamo kakovost življenja (9).

#### **1.4 RAK TREBUŠNE SLINAVKE**

Rak TS je eden od rakov z najslabšo prognozo. Najpogosteje metastazira v jetra, trebušno mreno in trebušne bezgavke. Če je bolnik primeren za operativno zdravljenje, je osnova zdravljenja kirurški poseg, ki mu sledi dopolnilna KT, ne glede na to, ali tumor odstranimo v celoti ali ne, saj le-ta pomembno izboljša preživetje bolnikov. Tudi ko z operacijo tumor odstranimo v celoti, se rak TS pogosto ponovi. Bolnike z neoperabilnim rakom TS zdravimo z obsevanjem in KT (10, 11).

#### **1.5 RAK ŽOLČNIKA IN ŽOLČNIH IZVODIL**

Rak žolčnika in žolčnih izvodil je rak s slabo prognozo. Osnovni način zdravljenja je kirurško zdravljenje. Če je rak žolčnika lokalno omejen, je dovolj operacijska odstranitev žolčnika, če pa je bolezen lokalno razširjena, se opravi odstranitev žolčnika, dela jeter, peritoneja in bezgavk ter včasih tudi žolčnega voda. (11) Paliativno zdravljenje je pomembno zaradi visokega odstotka bolnikov z napredovalimi stadiji bolezni. Cilj tega zdravljenja je bolnikom olajšati bolečine, zlatenico, preprečiti zaporo črevesa in podaljšati preživetje. Učinkovitega standardnega sistemskega zdravljenja zaenkrat še ni (12).

#### **1.6 NEVROENDOKRINI TUMOR**

Nevroendokrini tumorji (NET) se razvijejo iz celic nevroendokrinega sistema, ki so prisotne v številnih organih človeškega telesa. Večino NET najdemo v prebavilih, sledijo dihalna, ščitnica, koža, nadledvična žleza, živčne celice. NET prebavil so praviloma počasi rastoči, vendar jih odkrijemo šele v napredovalih fazah. NET prebavil se lahko širijo v lokalne bezgavke, najpogosteje pa metastazirajo v jetra. Tako v primeru omejene kot napredovale bolezni je prvi korak kirurška odstranitev tumorja (13).

### **2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA PREBAVIL**

#### **2.1 CITOSTATIKI ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA PREBAVIL**

Citostatiki so heterogena skupina učinkovin, ki po različnih mehanizmi zavirajo celično rast in razmnoževanje. Največji problem zdravljenja s citostatiki so relativno majhne razlike med normalnimi in rakavimi celicami, kar otežuje doseganje selektivne toksičnosti. Pri klasičnih protitumornih učinkovinah temelji njeno doseganje na predpostavki, da se maligne celice razmnožujejo hitreje od normalnih in hitreje privzemajo snovi iz

izvencelične tekočine. Hitro pa se delijo tudi zdrave celice, kot na primer celice kostnega mozga in epitelijske celice v črevesju, in privzem citostatikov v le-te je vzrok številnim neželenim učinkom (14).

### **2.1.1 ANALOGI PIRIMIDINSKIH BAZ**

Analogi pirimidinskih baz delujejo kot antimetaboliti; v organizmu se v več stopnjah presnovijo v lažen nukleotid in motijo biosintezo in funkcijo deoksiribonukleinske kisline (DNA) ter ribonukleinske kisline (RNA) ter tako zavirajo delitev celic. Predstavniki te skupine so 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, gemcitabin in drugi. 5-FU in kapecitabin sta fluoropirimidina (14).

#### ***5-fluorouracil***

5-FU je analog pirimidinske baze uracila. Aktivni presnovek 5-FU se veže na encim timidilat sintazo; to povezavo stabilizira kalcijev folinat (poznani pod lastniškim imenom Levkovorin® (LV)) in tako s 5-FU deluje sinergistično, zato se LV aplicira pred samim 5-FU. S tem se poveča učinkovitost 5-FU in doseže večja učinkovitost zdravljenja. LV lahko doprinese tudi k večji toksičnosti zdravljenja, še posebej na gastrointestinalni trakt. 5-FU lahko povzroči stomatitis in drisko, slabost, bruhanje, v manjši meri pa lahko pride tudi do mielosupresije. 5-FU je indiciran za zdravljenje RDČD, raka dojke, materničnega vratu in tumorjev v področju glave in vratu. Raztopino 5-FU za intravensko (i.v.) infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata 5-FU v fiziološki raztopini (0,9 % raztopina NaCl) ali 5 % raztopini glukoze in aplicira v obliki i.v. injekcije ali infuzije (15).

#### ***Kapecitabin***

Kapecitabin je analog pirimidinske baze uracila in je predzdravilo 5-FU. Kapecitabin se daje peroralno. Indiciran je za zdravljenje RDČD, raka želodca in dojke. V 5-FU se presnovi s tristopenjsko encimsko reakcijo, katere zadnji del poteka v tumorju, zato so koncentracije 5-FU višje v tumorju in nižje v serumu kot pri uporabi 5-FU kot takega. Kapecitabin je v kliničnih študijah dosegel večjo učinkovitost zdravljenja v primerjavi s 5-FU. Pri kapecitabinu so bili manj pogosto izraženi neželeni učinki kot so bruhanje, slabost, stomatitis in nevtropenija, bolj pogosto pa je izražen sindrom dlani in stopal (16). Pri temu sindromu je koža na dlaneh in stopalih rdeča in boleča, pojavi se edem, lahko

pride do luščenja in razjed. Pogost neželeni učinek je tudi driska, redko pa pride tudi do kardiotoksičnosti, ki se izrazi kot miokardni infarkt, angina pectoris ali spremembe srčnega ritma (17).

### ***Gemcitabin***

Gemcitabin je analog pirimidinske baze citidina. Indiciran je za zdravljenje raka sečnega mehurja, trebušne slinavke, nedrobnoceličnega raka pljuč, raka dojke ter žolčnika in žolčnih izvodil. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, povišanje vrednosti jetrnih encimov, proteinurija, hematurija. Raztopino gemcitabina za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata v fiziološki raztopini; aplicira se v 30-minutni i.v. infuziji. Podaljšana infuzija (več kot 60 min) je povezana z daljšim razpolovnim časom in večjo toksičnostjo (18).

### **2.1.2 PLATINOVE SPOJINE**

Platinove koordinacijske spojine se kovalentno vežejo na molekulo DNA, povzročijo intra- in intermolekularne povezave in tako motijo biosintezo DNA.

### ***Cisplatin***

Cisplatin je indiciran za zdravljenje raka mod, jajčnikov, raka žolčnika in žolčnih izvodil, pljučnega raka, raka glave in vratu ter materničnega vratu. Glavni neželeni učinek cisplatina je kumulativna nefrotoksičnost, zato je ob zdravljenju potrebno zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika in tako pospešiti izločanje učinkovine z urinom. Cisplatin lahko ireverzibilno poškoduje ledvične tubule, kar se klinično izrazi kot hipokalemija in hipomagnezemija. Izraziti neželeni učinek cisplatina je huda slabost s pogostim bruhanjem, je pa tudi dokazano kumulativno nevrotoksičen in ototoksičen. Raztopino cisplatina za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata v fiziološki raztopini, lahko pa tudi v zmesi fiziološke raztopine in 5 % raztopine glukoze ali raztopine manitola, in aplicira v 90-120-minutni i.v. infuziji. Cisplatin ni kompatibilen z materiali, ki vsebujejo aluminij, saj se ob stiku tvori oborina (19).

### ***Oksaliplatin***

Oksaliplatin je analog cisplatina. Uporablja se za zdravljenje RDČD v kombinaciji s fluoropirimidini in za zdravljenje raka želodca, žolčnika in žolčnih izvodil ter TS. Neželeni

učinki oksaliplatina so mielosupresija, driska in senzorična periferna nevropatija, za katero je značilno neprijetno zaznavanje dražljajev, nenormalno občutenje na koži okončin in krči. Sprožilni dejavnik periferne nevropatije je pogosto mraz. Prizadene veliko večino bolnikov, zato se svetuje izogibanje mrzlim pijačam in mrzlemu zraku, še posebej na dan aplikacije oksaliplatina. Oksaliplatin je nestabilen v fiziološki raztopini, zato se raztopino za infundiranje pripravlja v 5 % raztopini glukoze, aplicira pa se v 120-minutni i.v. infuziji. Oksaliplatin ni kompatibilen z materiali, ki vsebujejo aluminij, saj se ob stiku tvori oborina (20).

### **2.1.3 DRUGE UČINKOVINE**

#### ***Irinotekan***

Irinotekan je derivat citotoksičnega alkaloida kamptotecina. Irinotekan in njegov aktivni presnovek SN-38 delujeta kot zaviralca encima topoizomeraze I in s tem zavirata podvajanje DNA. Indiciran je za zdravljenje RDČD. Neželeni učinki irinotekana so nevtropenija, pozna driska (pojavi se 24 ur po aplikaciji) ter akutni holinergični sindrom, za katerega so značilni zgodnja driska (nastane 2 do 3 ure po aplikaciji), bolečine in krči v trebuhu, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, solzenje in mioza. Raztopino irinotekana za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata v fiziološki raztopini ali 5 % raztopine glukoze in aplicira v 90-minutni i.v. infuziji (21).

#### ***Epirubicin***

Epirubicin je antraciklinski antibiotik, ki se s svojim tetracikličnim obročnim sistemom interkalira med bazne pare DNA in tako onemogoča njeno podvajanje. Epirubicin je stereoizomer doksorubicina, ki ima tudi širok spekter uporabe pri zdravljenju raka. Epirubicin je indiciran za zdravljenje raka dojke, limfomov, levkemij, raka želodca, pljuč, jajčnikov. Za antracikline je značilna kardiotoksičnost, ki se lahko kaže kot takojšnja (spremembe v srčnem ritmu) ali pa pozna. Le-ta je odvisna od kumulativnega odmerka in se kaže v obliki kardiomiopatije s posledičnim levostranskim srčnim popuščanjem. Tveganje za nastanek kardiomiopatije narašča z večanjem kumulativnega odmerka in še zlasti naraste, če se preseže največji kumulativni odmerek 900–1000 mg/m<sup>2</sup> BSA bolnika. Epirubicin v primeru ekstrapozacije deluje kot t.i. vezikant. Na mestu vboda in v okolnem tkivu povzroči bolečino, rdečino, oteklini, mehurje, srbenje, tromboflebitis in lokalno odmrte tkiva. Raztopino epirubicina za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata v

fiziološki raztopini ali 5 % raztopini glukoze in aplicira v 10- do 20-minutni i.v. infuziji (22, 23).

### ***Etopozid***

Etopozid zavira encim DNA topoizomerozo II, posledica je motena biosinteza DNA. Indiciran je za kombinirano zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka, raka mod in levkemij. Na voljo je v dveh farmacevtskih oblikah; v koncentratu za raztopino za infundiranje in v kapsulah. Pogosti neželeni učinki etopozida so alopecija, slabost in bruhanje. Raztopino etopozida za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata v fiziološki raztopini ali 5 % raztopine glukoze in aplicira v 60-minutni i.v. infuziji; pri krajšem času aplikacije obstaja nevarnost hipotenzije (24).

## **2.2 TARČNA ZDRAVILA**

Tarčna zdravila so v zadnjem desetletju v veliki meri spremenila način in uspeh zdravljenja številnih rakov. Njihova bistvena prednost je specifičnost delovanja, saj so usmerjena proti terapevtski tarči, ena glavnih slabosti pa je cena zdravljenja. Glede na mehanizem delovanja delimo tarčna zdravila na monoklonska protitelesa in male molekule. Monoklonska protitelesa spadajo med biološka zdravila, saj so pridobljena z rekombinantno tehnologijo, male molekule pa so kemično sintetizirane (25).

### ***Cetuksimab***

Cetuksimab je rekombinantno monoklonsko protitelo, ki se veže na zunajcelični del receptorja za EGFR in tako prek inaktivacije znotrajcelične signalne poti povzroči zaviranje celične rasti in indukcijo apoptoze. Sproži tudi obrat EGFR na notranjo stran celice, kar bi lahko vodilo do učinkovitega zmanjšanja števila EGFR. Pred začetkom zdravljenja s cetuksimabom je potrebno opraviti testiranje na mutacijo gena *K-ras*, saj je cetuksimab učinkovit le pri bolnikih, ki imajo nemutiran oz. "*wild-type*" gen *K-ras*. Poleg zdravljenja RDČD je cetuksimab indiciran tudi za zdravljenje raka glave in vratu. Neželeni učinki zdravljenja s cetuksimabom so alergične in kožne reakcije. Raztopino cetuksimaba za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata v fiziološki raztopini in aplicira v 60- do 90-minutni i.v. infuziji (26).

### ***Panitumumab***

Panitumumab je rekombinantno monoklonsko protitelo, ki se veže na EGFR. Tako kot cetuksimab je tudi panitumumab učinkovit le pri bolnikih, ki imajo nemutiran gen *K-ras* in izražen EGFR. Indiciran je za zdravljenje metastatskega RDČD. Ima podoben spekter neželenih učinkov kot cetuksimab. Raztopino panitumumaba za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata zdravila v fiziološki raztopini in aplicira v 60-minutni i.v. infuziji (27).

### ***Bevacizumab***

Bevacizumab je rekombinantno monoklonsko protitelo, ki se veže na ključni dejavnik angiogeneze – vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) – in s tem zavira vezavo VEGF na njegova receptorja na površini endotelijskih celic. Tako zavira rast tumorskega žilja in posredno zmanjša hitrost rasti tumorja in nevarnost metastaziranja. Ker ne deluje prek zaviranja EGFR, se lahko uporablja neodvisno od mutacije na genu *K-ras*. Indiciran je za zdravljenje RDČD, raka dojke, pljuč, ledvičnih celic in jajčnikov. Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju z bevacizumabom so utrujenost, hipertenzija in tromboembolični zapleti. Raztopino bevacizumaba za infundiranje se pripravi z redčenjem koncentrata zdravila v fiziološki raztopini in aplicira v 30- do 90-minutni i.v. infuziji (28).

## ***2.3 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE***

Standardno zdravljenje bolnikov z napredujočim ali metastatskim RDČD vključuje zdravljenje s citostatiki in biološkimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidine (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih režimih (»FOLFIRI«, »FOLFOX«, »XELIRI«, »XELOX«) ter tarčna zdravila cetuksimab, bevacizumab in panitumumab. Imena kemoterapijskih režimov so sestavljena iz generičnih ali lastniških imen protitumornih zdravil, ki se pri posameznem režimu uporabljajo (6).

### ***2.3.1 5-fluorouracil v monoterapiji in kombinacijah***

5-FU je dolgo predstavljal temelj zdravljenja RDČD. Monoterapijo s 5-FU predpisuje režim »MAYO« (Priloga 1, Preglednica I). Režim »MAYO« se je v raziskavi izkazal kot učinkovit pri preprečevanju ponovitve RDČD in podaljšanju preživetja bolnikov z RDČD z visokim tveganjem (29). Ne nahaja se v sprejetih smernicah za zdravljenje RDČD.

Prednost režima »MAYO« je možnost aplikacije v ambulantnem zdravljenju. Pomembno podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni v primerjavi s fluoropirimidini v monoterapiji dosežemo s kombiniranim zdravljenjem s fluoropirimidini in oksaliplatinom. Režim »MAYO in oksaliplatin« (Priloga 1, Preglednica II) se je v študiji II. faze izkazal kot učinkovit, a neprimeren zaradi močno izražene mielosupresije in toksičnosti v prebavnem traktu (30). Tudi ta režim se ne nahaja v sprejetih smernicah za zdravljenje RDČD.

V smernicah za zdravljenje RDČD pa se nahaja kombinacija oksaliplatina in 5-FU, poznana pod imenom »FOLFOX«. Pri režimu »FOLFOX« (Priloga 1, Preglednica III) se 5-FU aplicira v podaljšani infuziji, kar pomeni, da je potrebna bodisi 3-dnevna hospitalizacija bodisi vstavev podkožne valvule za 3-dnevno terapijo. Raziskave so pokazale, da so kontinuirane infuzije 5-FU pri RDČD sicer bolj učinkovite kot kratkotrajne infuzije, a so neprijetne za bolnike, zaradi centralnega venskega dostopa pa potencialno predstavljajo vzrok za zaplete pri zdravljenju (31). V sprejetih smernicah za zdravljenje RDČD se nahaja tudi režim s 5-FU in irinotekanom (»FOLFIRI«, Priloga 1, Preglednica IV), pri katerem se 5-FU ravno tako aplicira v kontinuirani infuziji.

Za zdravljenje metastatskega ali napredujalega RDČD citostatikom dodamo še tarčna zdravila; le-ta pomembno izboljšajo odgovor na zdravljenje, podaljšajo čas do napredovanja bolezni in srednje preživetje. Smernice priporočajo režim »FOLFOX in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica V), »FOLFIRI in cetuksimab« (Priloga 1, Preglednica VI), »FOLFIRI in panitumumab« (Priloga 1, Preglednica VII) in »FOLFIRI in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica VIII) (32).

### **2.3.2 Režima »XELOX« in »XELIRI«**

V mnogih režimih se uporablja tudi fluoropirimidin kapecitabin peroralno. Le-ta se je v študijah izkazal kot ne-inferioren 5-FU glede učinkovitosti (16). Režimi s kapecitabinom omogočajo ambulantno zdravljenje, potrebnih je manj hospitalizacij zaradi zapletov zdravljenja, za bolnika ugodnejši so tudi 21-dnevni intervali med cikli. Kadar hudi neželeni učinki vztrajajo kljub ustreznim prilagoditvam odmerka kapecitabina (na primer sindrom dlani in stopal), je potrebna trajna prekinitev zdravljenja s kapecitabinom.

Kapecitabin se uporablja v kombinaciji z irinotekanom (»XELIRI«, Priloga 1, Preglednica IX) ali oksaliplatinom (»XELOX«, Priloga 1, Preglednica X). Predpona



»XEL-« v obeh imenih režimov izhaja iz lastniškega imena kapecitabina Xeloda®. Oba režima se nahajata v sprejetih smernicah za zdravljenje RDČD, in tudi »XELOX in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica XI), »XELIRI in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica XII) in »Kapecitabin in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica XIII) (32, 33).

### **2.3.3 Režim »CETUKSIMAB in IRINOTEKAN«**

Smernice za zdravljenje metastatskega RDČD z nemutiranim genom *K-ras* priporočajo režim »Cetuksimab in irinotekan« (Priloga 1, Preglednica XIV) ob neuspehu zdravljenja s KT na osnovi fluoropirimidina (32).

## **2.4 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA ŽELODCA**

Kombinirana KT podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z napredovalim rakom želodca, a imajo bolniki kljub temu slabo prognozo. Uporabljajo se kombinacije epirubicina, platinovih spojin (cisplatin ali oksaliplatin) in fluoropirimidina (5-FU ali kapecitabin) (9).

### **2.4.1 Režim »EOF«**

Smernice za zdravljenje raka želodca priporočajo režim »EOF« (Priloga 1, Preglednica XV), ki vsebuje epirubicin, oksaliplatin, 5-FU in LV (34). Kontinuirana infuzija 5-FU zahteva centralni venski dostop, ki je za bolnike zelo neprijeten, predstavlja pa tudi tveganje za vensko trombozo in infekcije (35).

### **2.4.2 Režim »EOX«**

Smernice za zdravljenje raka želodca priporočajo tudi režim »EOX« (Priloga 1, Preglednica XVI), ki je enako učinkovita modifikacija režima »EOF«, pri kateri je 5-FU zamenjan s kapecitabinom (34).

## **2.5 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA TREBUŠNE SLINAVKE**

Kot standardno zdravljenje napredovalega raka TS se je uveljavilo zdravljenje z gemcitabinom v monoterapiji. Bolnikom v dobrem splošnem kliničnem stanju in tistim, ki so v prvem redu dosegli odgovor na zdravljenje, se lahko ob napredovanju bolezni

priporoča zdravljenje z gemcitabinom v kombinaciji s kapecitabinom ali z oksaliplatinom ali v kombinaciji z drugimi citostatiki (36).

### **2.5.1 Režim »GEMCITABIN«**

Smernice priporočajo za 1. linijo zdravljenja raka TS režim »Gemcitabin« (Priloga 1, Preglednica XVII). 28-dnevni cikel zajema 3 aplikacije gemcitabina (enkrat tedensko) in teden premora. Pri 1. ciklu zdravljenja se lahko gemcitabin aplicira 7 tednov zapored, nato sledi teden premora (36).

### **2.5.2 Režim »GEMOX«**

Režim »GEMOX« zajema aplikacijo gemcitabina 1. dan in oksaliplatina 2. dan 14-dnevnega cikla. Da bi zmanjšali obremenitev bolnika pri tovrstnem zdravljenju, se pogosto uporablja poenostavitev režima (Priloga 1, Preglednica XVIII), pri katerem obe zdravili apliciramo 1. dan cikla. Raziskave so dokazale, da je učinkovitost in prenašanje tovrstnega odmerjanja primerljiva s tistim pri klasičnem režimu »GEMOX« (37). Raziskava III. faze je dokazala, da je režim »GEMOX« učinkovitejši od monoterapije z gemcitabinom. »GEMOX« sicer ni pomembno podaljšal celokupnega preživetja, je pa pomembno podaljšal čas do napredovanja bolezni in dosegel boljši odgovor na zdravljenje (38).

### **2.5.3 Režim »GEMCITABIN in KAPECITABIN«**

Smernice za zdravljenje priporočajo režim »Gemcitabin in kapecitabin« (Priloga 1, Preglednica XIX) (36). Tudi ta kombinacija se je v raziskavah III. faze izkazala za učinkovitejšo od gemcitabina v monoterapiji, saj je dosegla pomembno podaljšanje preživetja bolnikov (39).

## **2.6 KEMOTERAPIJSKI REŽIMI, UPORABLJENI PRI ZDRAVLJENJU RAKA ŽOLČNIKA ALI ŽOLČNIH IZVODIL**

Učinkovitega standardnega sistemskega zdravljenja napredovalega in metastatskega raka žolčnika ali žolčnih izvodil zaenkrat še ni. Za paliativno zdravljenje se uporablja gemcitabin v monoterapiji, dokazano bolj učinkovit pa je v kombinacijah s cisplatinom ali oksaliplatinom; kombinirano zdravljenje namreč vodi v večji odgovor na zdravljenje in daljši čas do napredovanja bolezni (12).

### **2.6.1 Režim »GEMCITABIN in CISPLATIN«**

Smernice za zdravljenje raka žolčnika ali žolčnih izvodil priporočajo režim »Gemcitabin in cisplatin« kot prvo izbiro. (Priloga 1, Preglednica XX) (40).

### **2.6.2 Režim »GEMOX«**

Smernice priporočajo režim »GEMOX« (Priloga 1, Preglednica XVIII), kadar režim »Gemcitabin in cisplatin« ni primeren za zdravljenje bolnika (40). Pri režimu »GEMOX« se manj pogosto kot pri režimu »Gemcitabin in cisplatin« pojavita trombocitopenija in nevtropenija, a je pri zdravljenju kljub temu potrebna pozornost, saj so bolniki z napredovalim ali metastatskim rakom žolčnika ali žolčnih izvodil zelo dovzetni za okužbe in napredovanje bolezni (41).

### **2.6.3 Režim »GEMCITABIN«**

Kadar »GEMOX« ni primeren za zdravljenje bolnika, smernice priporočajo tudi režim »Gemcitabin« (Priloga 1, Preglednica XVII) (40).

## **2.7 KEMOTERAPIJSKI REŽIM, UPORABLJEN PRI ZDRAVLJENJU NEVROENDOKRINIH TUMORJEV**

Zdravljenje NET se razlikuje glede na lokalizacijo primarnega tumorja in stadij bolezni. Ker so tumorji močno prekrvljeni, je smiselna uporaba zaviralcev angiogeneze in analogov somatostatina. Za zdravljenje slabo diferenciranih NET smernice za zdravljenje priporočajo režim »Etopozid in cisplatin« (Priloga 1, Preglednica XXI) (42).

## **3 VKLJUČEVANJE FARMACEVTOV V ONKOLOŠKO DEJAVNOST**

Protitumorna zdravila uvrščamo med zdravila z visokim tveganjem, zato pri zagotavljanju njihove kakovosti, varnosti in učinkovitosti vloga farmacevta ne sme biti omejena le na njihovo pripravo (43). Priporočila so si enotna glede nujnosti vključitve farmacevta v onkološko dejavnost tudi z različnimi kliničnimi dejavnostmi. Svetovni terciarni center za zdravljenje onkoloških bolnikov British Columbia Cancer Agency v svojem priročniku klinične farmacije natančno podaja priporočila za postopek preverjanja kemoterapijskih naročil in pri tem opisuje 10 korakov, ki naj jih izvede farmacevt.

1. korak: preverjanje bolnikove identitete; s tem farmacevt potrdi, da je bilo naročilo izdano za pravega bolnika. Pri tem uporabi ime, identifikacijsko številko, dodeljeno s strani bolnišnice oz. ambulate ali datum rojstva.
2. korak: preverjanje skladnosti režima z indikacijo in odsotnosti kontraindikacij za zdravljenje.
3. korak: pregled zgodovine bolnikovega zdravljenja in ugotavljanje morebitnih interakcij med predpisanimi zdravili in bolnikovim kroničnim zdravljenjem. Potrebno je pridobiti seznam tako zdravil, predpisanih na recept, kot tudi zdravil brez recepta, prehranskih dopolnil in zdravil v komplementarni medicini.
4. korak: pregled predpisanih datumov aplikacije posameznih zdravil. Ko bolnik prihaja na prvi cikel KT, izračuni naslednjih datumov temeljijo na prvem dnevu prvega cikla KT. Ko pa bolnik prihaja na nadaljevanje KT, mora farmacevt najprej preveriti, ali je predpisan isti režim KT kot pri prejšnjem ciklu KT. Če je režim isti, izračuni naslednjih datumov temeljijo na prvem dnevu prejšnjega cikla KT. Če pa je prišlo do menjave režima, se kot osnova za izračun naslednjih datumov smatra prvi dan prvega cikla novega režima KT. Določene modifikacije datumov so sprejemljive.
5. korak: določitev bolnikove telesne površine (BSA), le-ta je namreč nujna za izračun odmerka protitumornih zdravil. Za določitev se uporabljajo različne metode, najbolj pogosto pa se uporablja izračun BSA z Mostellerjevo formulo (Enačba 1).

Enačba 1: Mostellerjeva enačba za izračun BSA

$$BSA \text{ (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{telesna višina (cm)} \times \text{telesna teža (kg)}}{3600}}$$

6. korak: preverjanje ustreznosti odmerkov. Priročnik dovoljuje odstopanje odmerka za 5 %; če izračunan odmerek odstopa od predpisanega za več kot 5 %, je potrebno kontaktirati odgovornega zdravnika in potrditi odmerek. Če so prvotno predpisani odmerki ustrezni, naj farmacevt to zabeleži na naročilnico. Če pa je potrebno spremeniti odmerek, mora zdravnik spremeniti obstoječo naročilnico ali pa napisati novo; ustna naročila pri tem niso sprejemljiva. Farmacevt naj preveri tudi maksimalni kumulativni odmerek tistih zdravil, pri katerih je le-ta lahko vzrok za toksičnost.

7. korak: pregled bolnikovih laboratorijskih izvidov. Le-te je potrebno izvesti pred prvim ciklom KT, posamezen režim pa predpisuje tudi, kako pogosto naj se izvajajo nadalje. Namen laboratorijskih testov je ugotoviti prisotne bolezni, nadzorovanje s KT povzročene hematološke, ledvične in jetrne toksičnosti in posledično določanje potrebnih modifikacij odmerkov ter nadzorovanje uspešnosti zdravljenja. Po pregledu laboratorijskih izvidov in predpisanega režima farmacevt ugotovi, ali se zdravljenje nadaljuje s polnim odmerkom ali pa je potrebna prilagoditev odmerka.

8. korak: preverjanje ustreznosti izbranega načina aplikacije posameznih zdravil.

9. korak: ocenjevanje in svetovanje bolnikom o lažšanju in preprečevanju neželenih učinkov KT.

10. korak: preverjanje ustreznosti predpisane podporne terapije, prejete v bolnišnici in doma. Le-ta zajema zdravila, ki lajšajo ali pa preprečujejo neželene učinke KT, pogosto so to antiemetiki, antibiotiki, rastni dejavniki, diuretiki.

Vprašanja in nejasnosti, ki se pojavijo ob pregledu, naj farmacevt razreši z odgovornim zdravnikom. Ob zaključku pregleda farmacevt s svojim podpisom sprejme naročilo in ga posreduje v pripravo (44).

#### **4 PODOBNE RAZISKAVE**

Izvedene so bile številne raziskave o napakah pri zdravljenju s KT in njenih posledicah, v katerih so ugotavljali, pri katerem koraku zdravljenja najpogosteje pride do napak. *Walsh* in sodelavci so izvedli raziskavo napak pri ambulantnem zdravljenju raka pri odraslih in zabeležili 8,2 napake na 1000 prejetih naročil. Največji delež napak se je zgodil pri odmerjanju (63 %), sledila sta predpisovanje (28 %) in spremljanje zdravljenja (6 %) (45).

*Dumasia* in sodelavci so ugotavljali, kolikšen delež naročilnic za KT je bil popolnoma izpolnjen. Sprva so zdravniki naročali KT na enakih naročilnicah kot ostala zdravila, kasneje so uvedli standardizirano naročilnico za KT, ki je vsebovala tudi rubriko za naročanje hidracije in podporne terapije, na koncu pa so uvedli elektronsko naročilnico, ki so jo lahko poslali v pripravo le, če so bili vneseni vsi zahtevani podatki. Delež popolno izpolnjenih naročilnic se je s 45 % zvišal najprej na 81 %, nato pa na 100 % (46).

*Slama* in sodelavci so preučevali samo napake pri predpisovanju KT. Pri pregledu 1262 naročil so ugotovili 349 napak. Najbolj pogoste so bile napake, povezane s fizikalno-kemijskimi lastnostmi učinkovin, na primer nekompatibilnost učinkovine z nosilno raztopino in neustreznost končne koncentracije zdravila. Sledile so napake, povezane z režimom KT; teh je bilo 16,3 %. Pri tem so zaznali manjkajoča zdravila, napačno izbrana zdravila, previsoke ali prenizke odmerke, bodisi zaradi napačne BSA bodisi zaradi napačnega izračuna odmerka, in pa nepravilen interval odmerjanja zdravila. Pomanjkljivo ali nečitljivo izpolnjena naročila so predstavljala 8,3 % vseh napak, le-te je bilo potrebno vrniti zdravniku, ki je nato napisal novo naročilo. Napačen čas odmerjanja ali napačna pot aplikacije zdravila je bila vzrok 1,5 % napak. Z namenom zmanjšanja števila napak na naročilih so se odločili za uvedbo računalniškega programa, ki sam izračuna BSA in odmere, kar močno poenostavi proces naročanja KT (47).

Programi za računalniško predpisovanje KT so vedno bolj v uporabi in tudi ti so pogost predmet raziskav. V raziskavi vpliva računalniškega predpisovanja KT na preprečevanje napak pri zdravljenju so *Fernandez* in sodelavci primerjali ročno in računalniško izpolnjena naročila. Najbolj pogosto so ugotovili nepopolno izpolnjenost naročilnic in napačne odmerke, pri ročno izpolnjenih naročilih pa sta bili prisotni še nečitljiva pisava in uporaba kratic. Pri vzorcu 30 ročno izpolnjenih naročil je na 30 % manjkalo bolnikovo ime, na 83 % bolnikova starost, na 13 % telesna teža, na 17 % telesna višina, na 30 % ime odgovornega zdravnika, na 73 % pa njegov podpis. Na računalniško izpolnjenih naročilih pa je le na 6,6 % manjkal zdravnikov podpis in na 3,3 % bolnikova starost, kar dokazuje, da računalniško predpisovanje KT izboljša izpolnjenost naročil (48).

*Elsaid* in sodelavci so ugotovili, da računalniško predpisovanje signifikantno zmanjša vse vrste napak pri predpisovanju in izboljša varnost KT. Za kar 94 % se je zmanjšalo tveganje za napako pri izračunu odmerkov, za 49 % pa se je zmanjšalo tveganje za napako pri trajanju in pogostosti odmerjanja KT. Vzporedno z raziskavo so uvedli prepoved uporabe ročno izpolnjenih naročil za KT (49).

V Bolnišnici Golnik na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni so v retrospektivni raziskavi v letu 2009 analizirali farmacevtove ukrepe ob pregledu predpisa KT in beležili neskladja, zaznana znotraj intervencij. Pregled predpisa je vključeval tudi podporno terapijo. V analiziranem obdobju so zabeležili 211 ukrepov pri 506 sprejetih naročilih. Farmacevtovi ukrepi so bili najbolj pogosto potrebni zaradi neskladij, povezanih z odmerkom in režimom

odmerjanja. Znotraj te kategorije je bilo zaznanih 20 neskladij (9,5 %) prevelikega odstopanja odmerka od izračuna; v teh primerih so farmacevti predlagali spremembo odmerka. V 32 primerih (15,2 %) je manjkal administrativen podatek. Izvajalci raziskave so zaključili, da rezultati zabeleženih ukrepov dokazujejo potrebo po pregledu naročil s strani farmacevtov in njegovo vpeljavo v rutinski proces zdravljenja s KT (50).

# NAMEN IN CILJI

## Namen:

1. Pregledati in predstaviti predpisovanje KT za i.v. aplikacijo za bolnike v Gastro-onkološki ambulantni (GOA) Kliničnega oddelka za gastroenterologijo (KOGE) Univerzitetnega Kliničnega Centra (UKC) Ljubljana.
2. Opraviti primerjavo med dvema obdobjema, in sicer pred in po vključitvi kliničnega farmacevta v proces zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov.

Spremljali bomo naročilnice za i.v. KT, prejete na Oddelek za pripravo citostatične terapije (PCT) Lekarne UKC Ljubljana, pomanjkljivo izpolnjevanje zahtevanih podatkov na naročilnicah, neskladja, prisotna na naročilnicah, ter intervencije, izvedene pri pregledu naročilnic s strani farmacevtov.

## Cilji:

1. Ugotoviti število in delež naročilnic, ki so pomanjkljivo izpolnjene, in kateri podatki najbolj pogosto manjkajo, ter primerjati obravnavani obdobji po deležu pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic.
2. Ugotoviti, kakšna neskladja so prisotna na naročilnicah, ter primerjati obravnavani obdobji po deležu neskladnih naročilnic.

Zastavili smo si naslednja vprašanja:

- Ali je navedena telesna površina skladna z navedenimi bolnikovimi osebnimi podatki?
- Ali so predpisani režimi skladni z diagnozo?
- Ali so poimenovanja režimov ustrezna ali pomanjkljiva?
- Ali je zdravljenje skladno s sprejetimi režimi?
  - Ali se predpisani režimi zdravljenja nahajajo v smernicah za zdravljenje?
  - Ali so predpisani odmerki skladni s sprejetim režimom KT in bolnikovimi osebnimi podatki?
  - Ali je KT predpisana za ustrezen dan in v ustreznem intervalu odmerjanja ter kakšna so neskladja?
  - Ali je za posamezno zdravilo predpisana ustrezna infuzijska raztopina?



- Ali je za posamezno zdravilo predpisan ustrezen volumen infuzijske raztopine?
3. Ugotoviti, katere in koliko intervencij so farmacevti izvedli v izbranem obdobju in kako so izvedene intervencije vplivale na število neskladij in neskladnih naročilnic.

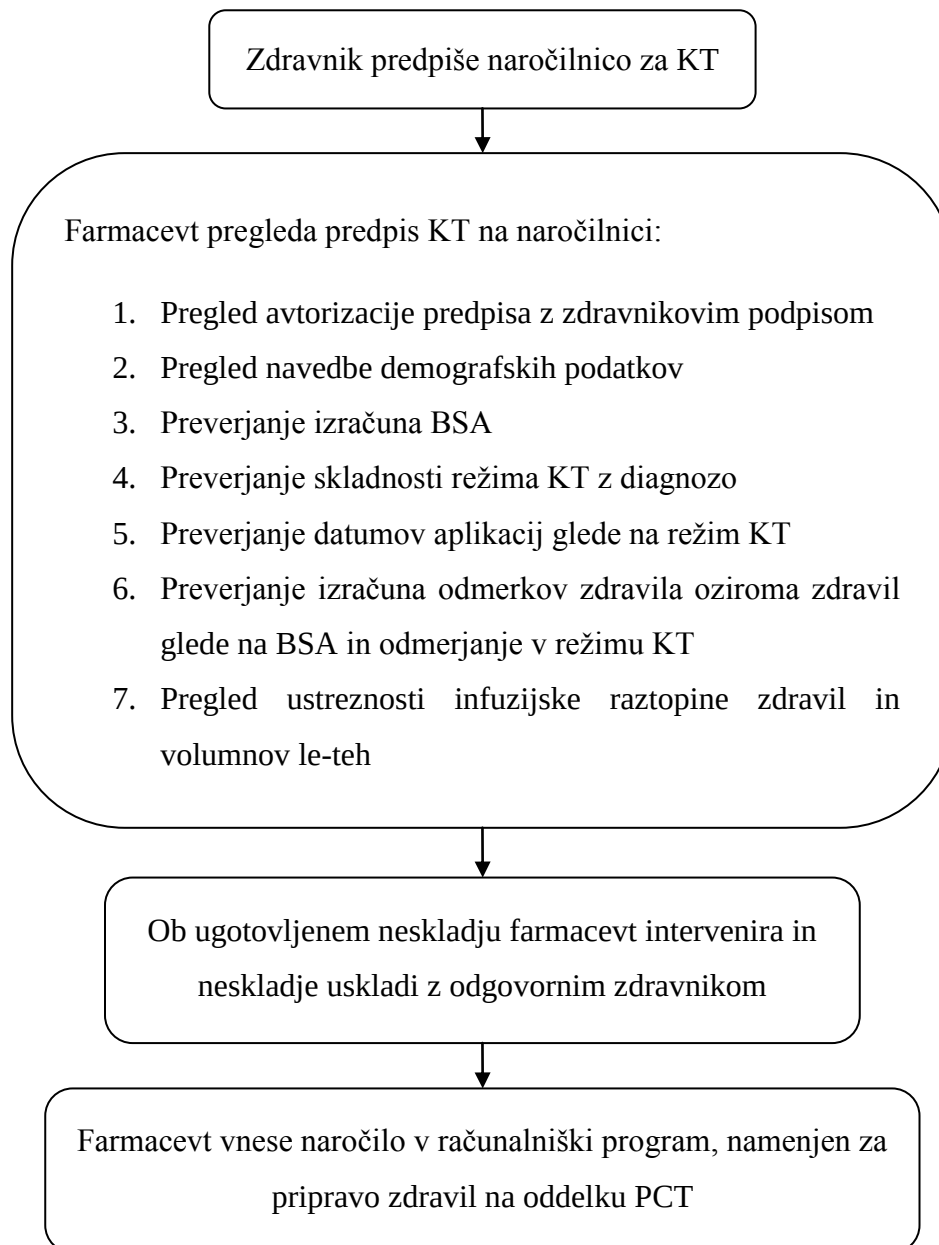
Raziskava predstavlja prvo stopnjo širše zastavljenega projekta, v okviru katerega se načrtuje vzpostaviti večje sodelovanje oddelka PCT z GOA. Pričakuje se, da bo raziskava potrdila potrebo po aktivni vključitvi farmacevtov v proces zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov. Raziskava in rezultati bodo v prihodnosti služili za primerjavo skladnosti predpisovanja KT pred in po uvedbi računalniškega sistema za predpisovanje KT.

## **METODE DELA**

### **1 PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA**

KOGE UKC je terciarna zdravstvena ustanova. GOA opravlja specialistično dejavnost v okviru KOGE, ki se ukvarja z diagnostiko in sistemskim zdravljenjem malignih obolenj. Na GOA opravljajo ambulantne preglede, v ordinacijskem času pa aplicirajo KT – citostatike in biološka zdravila, in sicer vsak delovnik od 8.00 do 15.00. Ob sobotah, nedeljah in praznikih ambulantna ne obratuje (51).

Oddelek za pripravo citostatične terapije (PCT) Lekarne UKC Ljubljana aktivno sodeluje z GOA. PCT sprejme naročilo za izdelavo KT za i.v. aplikacijo preko ročno izpolnjene standardizirane naročilnice (PRILOGA 2: Naročilnica za pripravo nevarnih zdravil) na ime posameznega bolnika. Z namenom vzpostavitve večjega sodelovanja oddelka PCT z GOA je bil do sedaj že izveden pregled in uskladitev režimov KT med farmacevti in zdravniki onkologi. Pri tem je klinični farmacevt pripravil zbirko vseh režimov (v nadaljevanju Zbirka režimov), ki se uporabljajo na GOA KOGE. Zbirka režimov vsebuje natančno podana odmerjanja zdravil in dneve ciklusa, na katere mora biti aplicirano posamezno zdravilo, trajanje enega cikla KT ter predvideno število ciklov KT. Posredovana je bila vsem zdravnikom onkologom v GOA v pomoč pri pisanju naročilnic. Obenem so se farmacevti na oddelku PCT vključili v pregled naročilnic za pripravo i.v. KT. Potek sprejema naročila za pripravo KT prikazujemo na sliki 1.



Slika 1: Shema poteka sprejema naročilnice za pripravo KT

Farmacevtom pri pregledovanju prejetih naročilnic kot pomoč služi Zbirka režimov ter »Navodila za izračunavanje odmerkov in preglednice izračunanih odmerkov nevarnih zdravil«, pripravljena na Oddelku PCT s pomočjo Povzetkov značilnosti zdravil (SPC) in drugih literaturnih virov (datum revizije april 2013). V času poteka naše raziskave so KT na GOA predpisovali trije zdravniki specialisti internisti gastroenterologi, predpis KT pa je

pregledovalo 5 magistrov farmacije. Raztopine citostatikov in bioloških zdravil so na oddelku PCT pripravljali farmacevtski tehniki pod nadzorstvom magistra farmacije.

V prihodnosti je načrtovana tudi vključitev farmacevta v pregled peroralne KT in podporne terapije ter vpeljava računalniškega sistema za predpisovanje KT.

## **2 ZBIRANJE PODATKOV**

V retrospektivni pregled naročilnic za izdelavo i.v. protitumornih zdravil smo vključili naročilnice, prejete na oddelku PCT v izbranih obdobjih. Za pregled, analizo in primerjavo smo izbrali dve obdobji štirih mesecev od 1. septembra do 31. decembra leta 2012 (1. obdobje) in enako obdobje leta 2013 (2. obdobje). V letu 2012 farmacevti še niso sistematično pregledovali prejetih naročilnic in izvajali intervencij. Z začetkom septembra leta 2013 so se farmacevti začeli aktivno vključevati v pregled naročilnic za KT, ki jih je prejel oddelku PCT. Rezultat vključevanja farmacevtov so izvedene intervencije, ki so vplivale na število prisotnih neskladij na naročilnicah.

Podatke smo pridobili iz naročilnic, ki so shranjene v arhivu oddelka PCT. Pri pregledovanju naročilnic smo iz vsake naročilnice izpisali naslednje podatke, če so bili navedeni:

- številko naročilnice,
- telesno težo,
- telesno višino,
- telesno površino (BSA),
- diagnozo,
- ime predpisanega režima KT,
- predpisane dneve aplikacije KT,
- ime predpisanega zdravila oziroma predpisanih zdravil,
- predpisan odmerek zdravila (zdravil) in morebitna prilagoditev le-tega,
- predpisano nosilno oziroma infuzijsko raztopino,
- predpisan volumen nosilne oziroma infuzijske raztopine.

Spremljali smo tudi prisotnost podpisa odgovornega zdravnika na naročilnici. Vse podatke smo vnašali neposredno v tabelo programa SPSS Statistics 17.0. Za varovanje bolnikovih osebnih podatkov je bilo poskrbljeno v skladu z načeli Helsinške deklaracije o

biomedicinskih raziskavah na človeku, določili Oviedske konvencije in načeli slovenskega Kodeksa medicinske deontologije. Zbiranje in analiza podatkov za našo raziskavo sta bili odobreni s strani Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije.

### 3 ANALIZA PODATKOV

#### 3.1 Preverjanje pomanjkljivosti izpolnjevanja naročilnic

Beležili smo izpolnjenost naslednjih delov naročilnice:

1. sklop podatkov: »Bolnikovi osebni podatki«,
2. sklop podatkov: »Režim terapije«,
3. sklop podatkov: »Dnevi terapije«,
4. sklop podatkov: »Odmerek zdravila«,
5. sklop podatkov: »Infuzijska raztopina«,
6. sklop podatkov: »Diagnoza«.

Bolnikove osebne podatke TT, TV in BSA smo obravnavali kot en sklop podatkov (1. sklop podatkov: »Bolnikovi osebni podatki«), za katerega v preglednici I podajamo način določanja njegove izpolnjenosti.

Preglednica I: Določanje izpolnjenosti 1. sklopa podatkov na naročilnici

| <b>Izpolnjenost<br/>posameznega<br/>podatka</b> | <b>1. možnost</b> | <b>2. možnost</b> | <b>3. možnost</b> | <b>4. možnost</b> |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Telesna teža</b>                             | +                 | -                 | -                 | +                 |
| <b>Telesna višina</b>                           | +                 | +                 | -                 | -                 |
| <b>BSA</b>                                      | +/-               | +/-               | +/-               | +/-               |
|                                                 | ↓                 | ↓                 | ↓                 | ↓                 |
| <b>Izpolnjenost<br/>1. sklopa<br/>podatkov</b>  | +                 | -                 | -                 | -                 |

V primerih, ko je bil z naročilnico predpisan izključno bevacizumab ali panitumumab, je bila zgolj izpolnjena telesna teža zadosten pogoj, da smo 1. sklop podatkov zabeležili kot izpolnjen. Ti dve zdravili se namreč odmerjata glede na telesno težo, zato telesna teža zadostuje za preverjanje skladnosti predpisanega odmerka.

Vse navedene podatke o infuzijskih raztopinah in volumnu le-teh smo obravnavali kot en sklop »Infuzijska raztopina« (5. sklop podatkov). Če infuzijske raztopine in volumni le-teh niso bili navedeni za vsa predpisana zdravila, smo 5. sklop podatkov zabeležili kot neizpolnjen.

Če je imela naročilnica izpolnjene vse zgoraj naštet sklope podatkov, je bila zabeležena kot izpolnjena, sicer kot pomanjkljivo izpolnjena. Za vsako obravnavano obdobje smo izrazili delež izpolnjenih naročilnic in delež pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic.

### **3.2 Preverjanje skladnosti naročilnic s sprejetimi režimi KT**

Za iste sklope kot izpolnjenost smo beležili tudi neskladja. Pri posameznem sklopu se lahko pojavijo različni tipi neskladij.

#### **3.2.1 Preverjanje skladnosti 1. sklopa podatkov (»Bolnikovi osebni podatki«)**

Skladnost 1. sklopa podatkov smo lahko preverjali le, kadar so bili na naročilnici izpolnjeni vsi podatki tega sklopa, torej telesna teža, višina in BSA. Kadar eden od teh podatkov ni bil izpolnjen, nismo mogli preverjati skladnosti 1. sklopa podatkov.

Po Mostellerjevi formuli (Enačba 1) smo iz navedenih telesne teže in višine izračunali BSA, nato pa odstopanje na naročilnici navedene BSA od izračunane BSA. Če je na naročilnici navedena BSA odstopala od izračunane za več kot 5 %, smo to opredelili kot neskladje v 1. sklopu.

Tipa neskladij:

- navedena BSA je več kot 5 % višja od izračunane BSA,
- navedena BSA je več kot 5 % nižja od izračunane BSA.

Kadar je bila navedena vrednost  $BSA = 2 \text{ m}^2$ , izračunana vrednost pa je znašala več kot  $2 \text{ m}^2$ , tega nismo zabeležili kot neskladje, saj se pri bolnikih z BSA nad  $2 \text{ m}^2$  običajno uporablja dogovorjena zgornja meja BSA  $2 \text{ m}^2$ .

### **3.2.2 Preverjanje skladnosti 2. sklopa podatkov (»Režim terapije«)**

#### **3.2.2.1 Preverjanje popolnosti navedbe imena predpisanega režima KT**

Ugotavljali smo skladnost navedenega imena režima KT z imeni režimov KT, ki so uporabljeni bodisi v Zbirki režimov bodisi so uveljavljeni in sprejeti v literaturi. Ime režima je sestavljeno iz kratic in okrajšav imen učinkovin in/ali okrajšav lastniških imen zdravil. Če je v poimenovanju režima na naročilnici manjkalo zdravilo bodisi za peroralno (p.o.) bodisi za i.v. aplikacijo, smo ime ovrednotili kot pomanjkljivo navedeno in zabeležili neskladje v 2. sklopu podatkov.

#### **3.2.2.2 Preverjanje skladnosti režima KT z navedeno diagnozo**

Navedli smo, ali predpisan režim ustreza navedeni diagnozi ali ne. Če režim ni ustrezal diagnozi, smo zabeležili neskladje v 2. sklopu podatkov. Pri tem koraku analize smo uporabili smernice in spletne strani s sprejetimi režimi KT. Skladnosti sklopa »Diagnoza« kot takega nismo preverjali, saj je bil le-ta upoštevan že pri tem koraku analize.

#### **3.2.2.3 Preverjanje prisotnosti predpisanega režima KT v sprejetih smernicah za zdravljenje**

Navedli smo, ali se predpisan režim KT nahaja v sprejetih smernicah za zdravljenje; kadar se ni, smo zabeležili neskladje v 2. sklopu podatkov. Pri magistrski nalogi smo upoštevali smernice svetovnih terciarnih centrov za zdravljenje onkoloških bolnikov (v nadaljevanju smernice), in sicer British Columbia Cancer Care, Cancer care Ontario, European Society for Medical Oncology in National Comprehensive Cancer Network. Neskladje je bilo zabeleženo neodvisno od tega, ali je bil režim na naročilnici poimenovan ali ne.

Pri režimih KT, ki jih nismo našli v smernicah, smo v objavljeni literaturi poskusili najti klinične raziskave, ki utemeljujejo tovrstno zdravljenje. Iz naročilnic s tovrstnimi režimi smo razbrali ter zabeležili njihove značilnosti: odmerjanja posameznih zdravil, dan/dneve predpisa posameznega zdravila znotraj cikla ter trajanje cikla KT. Nadalje smo za vse naročilnice s tovrstnimi režimi preverjali skladnost z ugotovljenimi značilnostmi ter v primeru odstopanj zabeležili še dodatna neskladja v ustreznih sklopih podatkov.

### **3.2.3 Preverjanje skladnosti 3. sklopa podatkov (»Datumi terapije«)**

Kadar naročilnica ni bila predpisana za bolnikov 1. cikel zdravljenja, smo za preverjanje skladnosti predpisanih datumov pridobili naročilnico za pripravo bolnikove predhodne KT. Z le-te smo razbrali, za katere dni je bil bolniku predpisan predhodni cikel KT in ali je bolnik KT na te dni tudi dejansko prejel. Predpisan datum KT, za katerega je bila aplikacija KT naknadno odpovedana, smo prav tako vključili v analizo podatkov. Prvi naslednji datum na naslednji naročilnici bolnika pa smo nato privzeli kot skladnega z režimom KT. Na naročilnici je bil lahko predpisan en ali več ciklov KT, en cikel pa lahko zajema enega ali več datumov aplikacije KT.

Vsak posamezen datum smo ovrednotili kot popolnoma skladen ali kot neskladen z izbranim režimom KT. Zabeležili smo tip neskladja:

- datum z zamikom od skladnega datuma ( $Datum_Z$ ), kadar je bilo iz obravnavane ali predhodne naročilnice razvidno, da se je bolniku KT predhodno predpisovala v skladnem intervalu, na obravnavani naročilnici pa datum oziroma le eden od datumov ni ustrezal temu intervalu;
- datum z neskladnim odmernim intervalom ( $Datum_N$ ), kadar je bilo iz obravnavane in predhodnih naročilnic razvidno, da se KT bolniku kontinuirano predpisuje v neskladnem odmernem intervalu.

Kadar je bilo na določen datum predpisanih več zdravil, smo ovrednotili skladnost datuma z odmernim intervalom vseh zdravil, predpisanih na ta datum. Le če se je datum skladal z odmernimi intervali vseh predpisanih zdravil, je bil ovrednoten kot skladen.

Neskladje v 3. sklopu podatkov je zadosten pogoj, da smo zdravljenje ovrednotili kot neskladno s sprejetimi režimi KT.

### **3.2.4 Preverjanje skladnosti 4. sklopa podatkov (»Odmerek zdravila«)**

Skladnost 4. sklopa podatkov smo lahko preverjali le, kadar sta bili na naročilnici navedeni telesna teža in višina. Naročilnice, ki teh podatkov niso imele navedene, so bile zabeležene kot pomanjkljivo izpolnjene, neskladja pri 4. sklopu podatkov pa nismo zabeležili.

Za posamezno zdravilo smo iz izračunane BSA in odmerjanja ( $\text{mg/m}^2$  BSA oz.  $\text{mg/kg}$  telesne teže bolnika), predpisanega v izbranem režimu KT, izračunali odmerek za bolnika



in odstotek odstopanja predpisanega odmerka. Če je odstotek odstopanja znašal več kot 10 %, smo zabeležili tip neskladja:

- odmerek je prenizek za več kot 10 % glede na izračun,
- odmerek je previsok za več kot 10 % glede na izračun.

Odstopanje odmerka od izračuna za 10 % ali manj smo sprejeli za dopustno in označili odmerek kot skladen z režimom KT.

Neskladje v sklopu podatkov »Odmerek zdravila« je zadosten pogoj, da smo zdravljenje ovrednotili kot neskladno s sprejetimi režimi KT.

### **3.2.5 Preverjanje skladnosti 5. sklopa podatkov (»Infuzijska raztopina«)**

Neskladje v 5. sklopu podatkov smo lahko beležili le, kadar je bil 5. sklop izpolnjen. Naročilnice, ki niso imele navedene enega ali več podatkov iz 5. sklopa, so bile zabeležene kot pomanjkljivo izpolnjene, neskladja pri 5. sklopu podatkov pa nismo zabeležili.

#### **3.2.5.1 Preverjanje skladnosti predpisane infuzijske raztopine**

Če je bila na naročilnici predpisana neskladna infuzijska raztopina za posamezno zdravilo, smo zabeležili neskladje v 5. sklopu podatkov.

#### **3.2.5.2 Preverjanje skladnosti predpisanega volumna infuzijske raztopine**

Če je bil na naročilnici predpisan neskladen volumen infuzijske raztopine za posamezno zdravilo, smo zabeležili neskladje v 5. sklopu.

Podatke o ustrezni infuzijski raztopini in volumnu le-te za posamezno zdravilo smo pridobili iz »Navodil za izračunavanje odmerkov in preglednice izračunanih odmerkov nevarnih zdravil«.

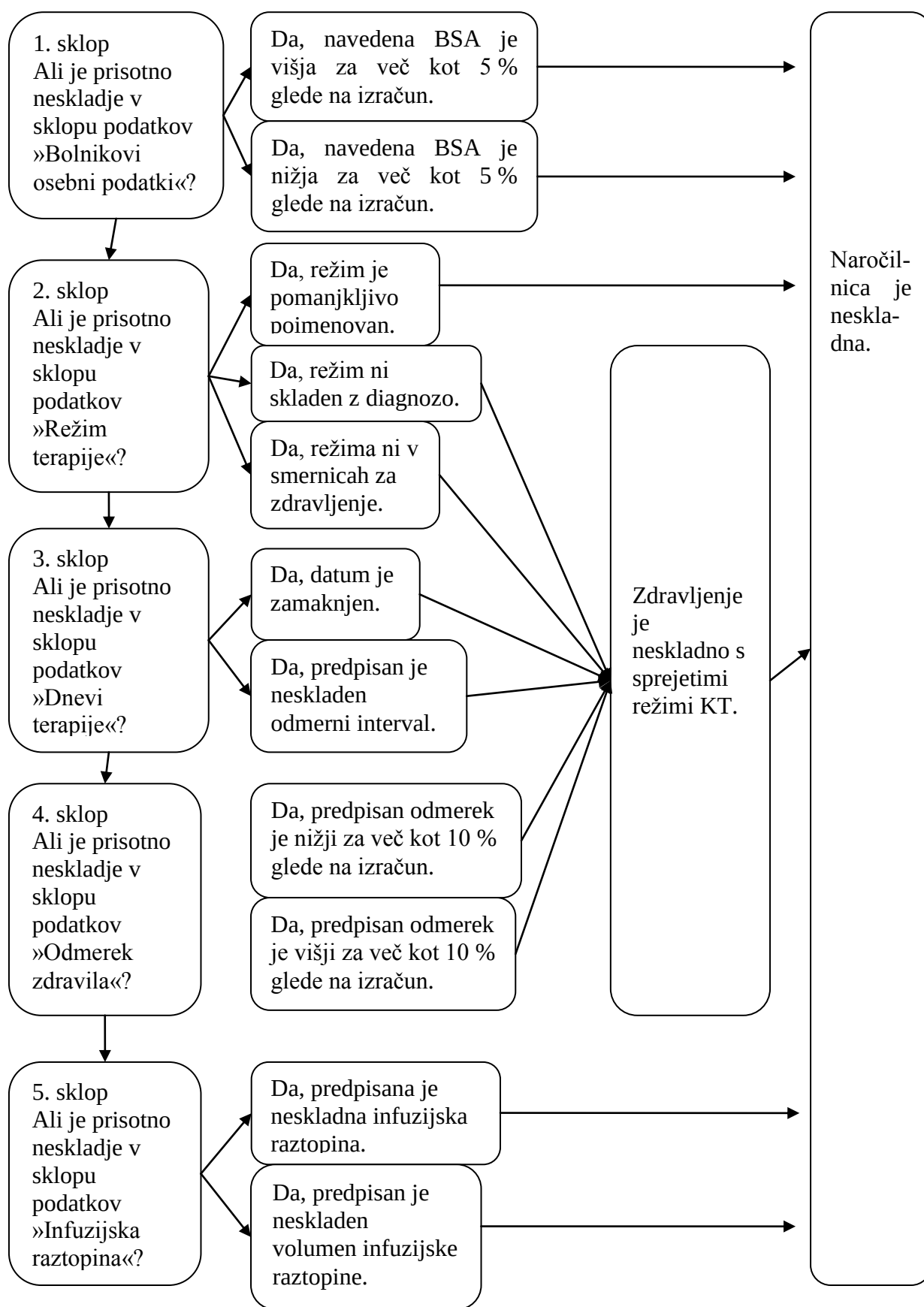
### **3.2.6 Določanje celokupne skladnosti zdravljenja s sprejetimi režimi KT**

Zdravljenje je bilo ovrednoteno kot neskladno s sprejetimi režimi KT, če je bil ugotovljen tip neskladja »Režim ne ustreza diagnozi« ali »Režim se ne nahaja v smernicah« ali če je bilo ugotovljeno neskladje v 3. ali 4. sklopu podatkov.

### **3.2.7 Določanje celokupne skladnosti naročilnice**

Naročilnico smo ovrednotili kot popolnoma skladno, kadar na njej ni bilo prisotnega nobenega neskladja. Če je bilo prisotno najmanj eno neskladje, smo naročilnico ovrednotili kot neskladno.

Shema sprejemanja odločitev o skladnosti posameznih sklopov naročilnice je predstavljena na sliki 2.



Slika 2: Shema sprejemanja odločitev o skladnosti posameznih sklopov naročilnice

### **3.3 Analiza intervencij, izvedenih s strani farmacevtov v 2. obravnavanem obdobju**

Ob sprejemu naročilnice na oddelek PCT je farmacevtova dolžnost in odgovornost pregledati naročilnico ter morebitne nejasnosti in neskladja razrešiti z odgovornim zdravnikom. Kadar je farmacevt ugotovil neskladje na katerem koli sklopu podatkov na naročilnici in kontaktiral zdravnika, smo to zabeležili kot izvedeno intervencijo. Ločeno smo beležili intervencije, povezane s peroralno KT, saj navajanje le-te na naročilnico za pripravo zdravil za i.v. aplikacijo še ni ustaljena praksa na GOA. Farmacevti so postopoma začeli z izvajanjem intervencij v začetku leta 2013, s septembrom 2013 pa je to postala ustaljena praksa. Analizo izvedenih intervencij smo zato izvedli zgolj za 2. obravnavano časovno obdobje.

#### **3.3.1 Ugotavljanje vrste intervencij**

Iz zapisov na naročilnici smo ugotovili, kakšne vrste intervencij so bile izvedene. Pogosto so bile na naročilnicah zapisane ugotovitve in dogovori, doseženi pri kontaktiranju odgovornega zdravnika. Ti zapisi so nam pomagali razumeti ozadje odločitve zdravnika in rezultat intervencije.

Beležili smo intervencije, ki so bile posledica ugotovljenega neskladja v posameznem sklopu naročilnice. Obenem smo bili pri pregledu naročilnic pozorni na kakršne koli zapise o morebitnih intervencijah izven teh okvirjev. V primeru nejasnosti smo se posvetovali s farmacevti, ki delajo na oddelku PCT.

#### **3.3.2 Ugotavljanje števila intervencij**

Pri 1. sklopu podatkov posamezne naročilnice smo lahko zabeležili eno intervencijo.

Pri 2. sklopu podatkov posamezne naročilnice smo lahko zabeležili eno ali dve intervenciji.

Pri 3. sklopu podatkov posamezne naročilnice smo lahko zabeležili eno ali več intervencij. Kadar je bil pri intervenciji popravljen en Datum<sub>Z</sub> in posledično tudi naslednji datumi, smo to zabeležili kot eno intervencijo v 3. sklopu. Kadar je bil pri intervenciji popravljen en ali več Datumov<sub>N</sub>, smo zabeležili enako število intervencij, kot je bilo popravljenih datumov.

Pri 4. sklopu podatkov posamezne naročilnice smo zabeležili enako število intervencij, kot je bilo popravljenih odmerkov.

Pri 5. sklopu podatkov posamezne naročilnice smo zabeležili enako število intervencij, kot je bilo popravljenih podatkov v tem sklopu.

Opredelili smo število izvedenih intervencij pri posamezni naročilnici. S pomočjo programske opreme smo opredelili število vseh izvedenih intervencij znotraj posamezne vrste intervencij in skupno število vseh izvedenih intervencij.

### **3.3.3 Ugotavljanje, v kakšni meri so izvedene intervencije vplivale na delež neskladnih naročilnic**

S pomočjo programske opreme smo opredelili delež neskladnih naročilnic pred in po izvedenih intervencijah. S statističnimi testi smo ugotavljali, ali so intervencije povzročile statistično značilno razliko v deležu neskladnih naročilnic.

## **4 STATISTIČNE METODE**

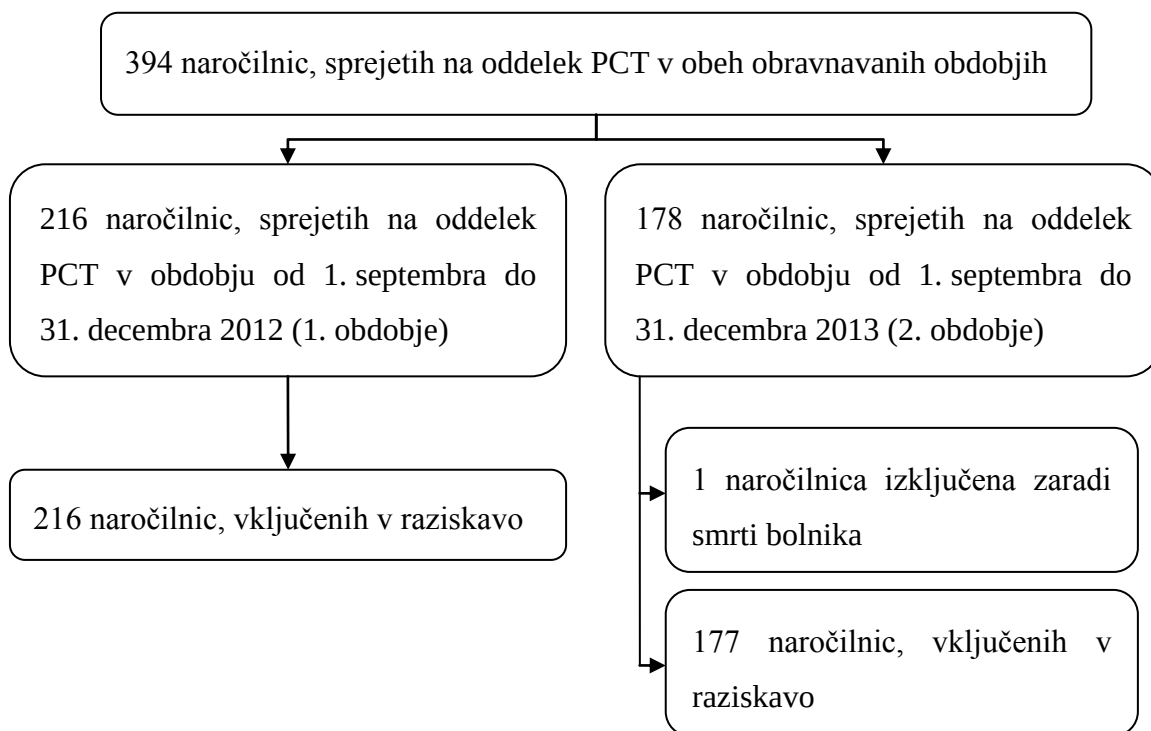
Za analizo zbranih podatkov smo uporabili programsko opremo SPSS Statistics 17.0.

1. Podatke o pomanjkljivem izpolnjevanju zahtevanih podatkov na naročilnicah smo predstavili s pomočjo deskriptivne statistike, in sicer smo za vsako obravnavano obdobje podali *frekvenco* in *delež* naročilnic, ki so bile ovrednotene kot pomanjkljivo izpolnjene, in *frekvenco* in *delež* naročilnic, ki niso imele izpolnjenega posameznega zahtevanega sklopa podatkov na naročilnici.
2. Podatke o neskladjih, prisotnih na naročilnicah, smo za obe obravnavani obdobji predstavili deskriptivno. Podali smo *frekvenco* in *delež* naročilnic s posameznim tipom neskladja ter *frekvenco* in *delež* naročilnic z najmanj enim neskladjem za obe obdobji.
3. Podatke o intervencijah, izvedenih s strani farmacevtov pri pregledu prejetih naročilnic, smo predstavili deskriptivno, in sicer smo podali *število in delež* posameznih tipov intervencij.

Primerjavo med kategorijami atributivnih spremenljivk smo izvedli s pomočjo neparametričnega testa *Chi kvadrat*, in sicer primerjavo deleža pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic iz obeh obravnavanih obdobji, primerjavo deleža neskladnih naročilnic iz obeh obravnavanih obdobji in primerjavo deleža neskladnih naročilnic iz obravnavanega obdobja leta 2013 pred in po izvedenih intervencijah. Kot statistično značilno smo opredelili vrednost  $p < 0,05$  (dvostransko tveganje).

## REZULTATI IN RAZPRAVA

Na oddelek PCT je bilo skupno v obeh obravnavanih obdobjih sprejetih 394 naročilnic. Razvrstitev v raziskavo vključenih naročilnic prikazujemo na sliki 3.



Slika 3: Razvrstitev naročilnic, vključenih v raziskavo

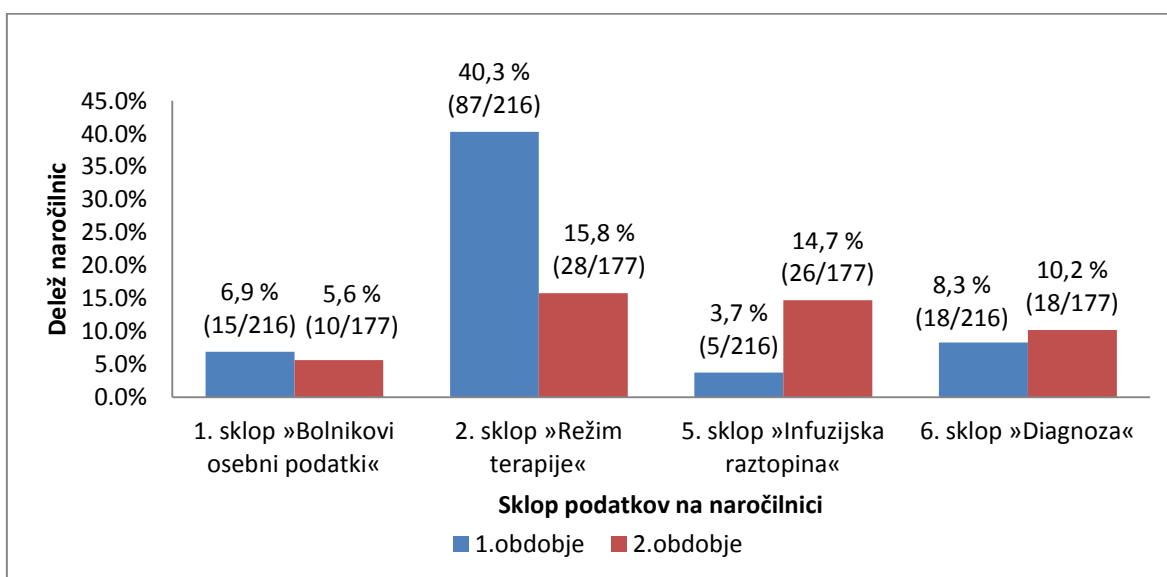
### 1 SPLOŠNE ZNAČILNOSTI NAROČILNIC

216 naročilnic iz 1. obdobja je zajemalo pripravo skupno 365 ciklov zdravljenja, 177 naročilnic iz 2. obdobja pa skupno 379 ciklov zdravljenja. Za zdravljenje raka TS se je najbolj pogosto predpisoval režim »Gemcitabin«, sledil je režim »GEMOX«, najmanj pa se je predpisoval režim »Gemcitabin in kapecitabin«. Za zdravljenje RDČD se je predpisoval širok spekter režimov KT; najpogostejše režimi »Bevacizumab«, »MAYO, oksaliplatin in bevacizumab«, »XELOX in bevacizumab«, »Oksaliplatin in bevacizumab« ter »XELIRI in bevacizumab«. Za zdravljenje raka žolčnika in žolčnih izvodil se je največ predpisoval režim »GEMOX«, sledil je režim »Gemcitabin in cisplatin«, režim »Gemcitabin« in režim »Gemcitabin in kapecitabin«. Za zdravljenje raka želodca je bil večinoma predpisan režim »EOX«, le na eni naročilnici »Prilagojen režim EOF«. Za zdravljenje NET se je uporabljal le en režim, in sicer »Etopozid in cisplatin«.

## 2 POMANJKLJIVOST IZPOLNJEVANJA NAROČILNIC

V 1. obdobju je bilo 49,5 % (107/216) naročilnic ovrednotenih kot v celoti izpolnjenih, 50,5 % (109/216) naročilnic pa kot pomanjkljivo izpolnjenih. V 2. obdobju je bilo 65,5 % (116/177) naročilnic ovrednotenih kot v celoti izpolnjenih, 34,5 % (61/177) naročilnic pa kot pomanjkljivo izpolnjenih. Deleža pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic iz obeh obdobj se statistično značilno razlikujeta ( $p = 0,002$ ). Frekvence in deleže naročilnic s pomanjkljivo izpolnjenim ali neizpolnjenim sklopom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo na sliki 4. Vsota deležev naročilnic s posameznim pomanjkljivo izpolnjenim ali neizpolnjenim sklopom podatkov v posameznem obdobju je večja od deleža pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic v tem obdobju, saj so nekatere od naročilnic imele več pomanjkljivo izpolnjenih ali neizpolnjenih sklopov podatkov.

Drugi zahtevani podatki na naročilnici (ime predpisanega zdravila, datumi cikla (3. sklop podatkov), odmerjanje oziroma odmerek le-tega (4. sklop podatkov), in podpis odgovornega zdravnika) so bili navedeni na vseh naročilnicah.



Slika 4: Graf s frekvencami in deleži naročilnic s pomanjkljivo izpolnjenim ali neizpolnjenim sklopom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih

Naročilnica je ključno sredstvo za komunikacijo med zdravnikom in farmacevtom na oddelku PCT, ki to naročilnico sprejme. Celovita izpolnjenost naročilnice s strani zdravnika je izredno pomembna, saj kot taka farmacevtu omogoči temeljit, celovit in časovno učinkovit pregled predpisa zdravljenja in pripravo zdravil. Neizpolnjen 1. sklop

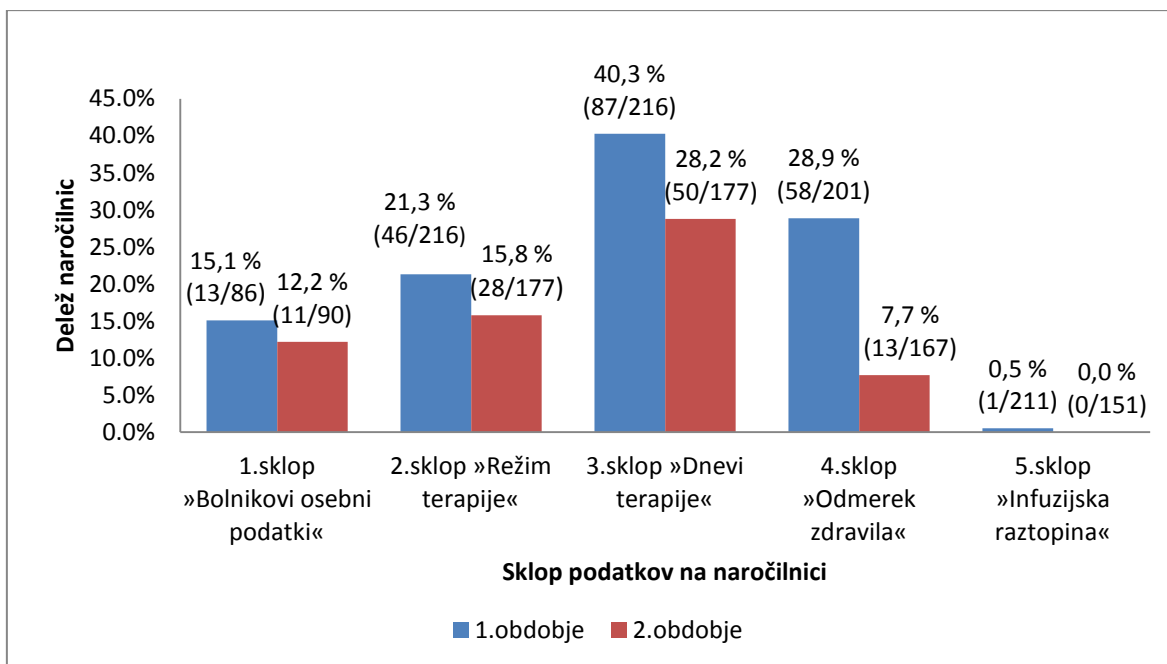
naročilnice onemogoča pregled skladnosti predpisanih odmerkov in zahteva naknadno izpolnjevanje s strani farmacevta ter s tem podaljša čas, potreben za sprejem in pregled naročila. Neizpolnjen 5. sklop podatkov farmacevta na oddelku PCT dopolnijo z informacijami iz »Navodil za izračunavanje odmerkov in preglednice izračunanih odmerkov nevarnih zdravil«, v skladu s katerimi izdelujejo vse raztopine zdravil za infundiranje.

Ameriška raziskava je pri ročno izpolnjenih standardiziranih naročilnicah ugotovila 19 % pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic (46). Rezultati naše raziskave (50,5 % oziroma 34,5 %) se od teh rezultatov precej razlikujejo. Različne zahteve za vrednotenje celovite izpolnjenosti naročilnice pri tem niso vzrok, saj sta raziskavi uporabili enake zahteve za vrednotenje izpolnjenosti. Omenjena raziskava je dokazala, da uvedba računalniškega sistema za predpisovanje KT popolnoma odpravi pomanjkljivo izpolnjevanje naročilnic, saj le-ta onemogoča pošiljanje naročilnice, dokler le-ta ne vsebuje vseh zahtevanih podatkov (46). V naši raziskavi smo ugotovili, da se je odstotek celovito izpolnjenih naročilnic v enem letu sicer značilno zvišal, vendar odstotek pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic ostaja visok. Zato menimo, da bi bilo tudi v GOA smotrno uvesti sistem za računalniško predpisovanje KT.

### **3 UGOTOVLJENA NESKLADJA NA NAROČILNICAH**

V 1. obdobju je 61,1 % (132/216) naročilnic vsebovalo najmanj eno neskladje, v 2. obdobju pa je bilo takih 46,9 % (83/177) naročilnic; deleža se statistično značilno razlikujeta ( $p = 0,005$ ). Frekvence in deleže veljavno izpolnjenih naročilnic z neskladjem v posameznem sklopu podatkov naročilnice v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo na sliki 5.

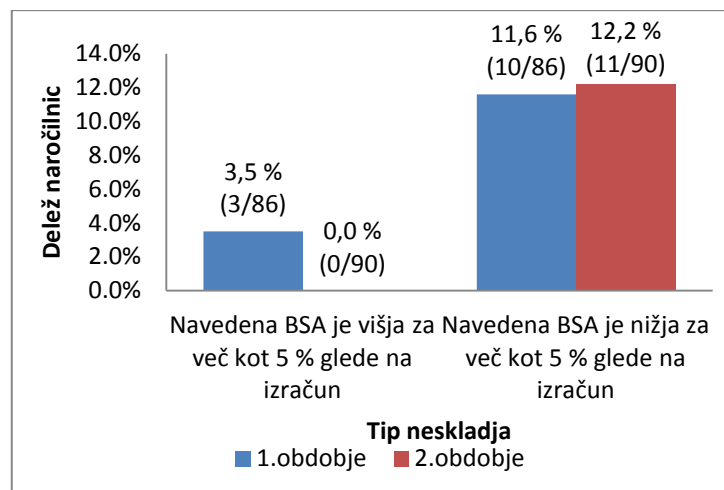




Slika 5: Graf s frekvencami in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic z neskladjem v posameznem sklopu podatkov na naročilnici v obeh obravnavanih obdobjih

### 3.1 NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Bolnikovi osebni podatki«

V 1. obdobju je 15,1 % (13/86) naročilnic vsebovalo neskladje v 1. sklopu podatkov, v 2. obdobju pa je bilo takih 12,2 % (11/90) naročilnic; deleža se statistično značilno ne razlikujeta ( $p = 0,663$ ). Neskladje v 1. sklopu podatkov smo lahko opredelili le pri naročilnicah, ki so imele navedene vse tri podatke v tem sklopu (telesna teža in višina, BSA). Frekvence in deleže veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 1. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo na sliki 6.

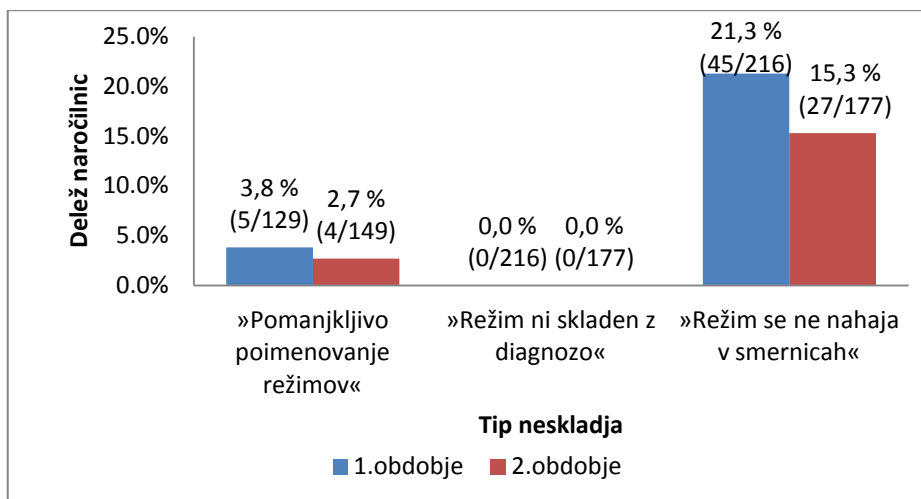


Slika 6: Graf s frekvenca in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 1. sklopu podatkov na naročilnici v obeh obravnavanih obdobjih

Možen vzrok neskladij pri izračunu BSA je lahko uporaba različnih metod za določitev le-te. Literatura priporoča uporabo Mostellerjeve formule (Enačba 1), saj je validirana in enostavna za pomnjenje (44). Izračun po Mostellerjevi formuli lahko preceni BSA pri bolnikih s prekomerno telesno težo. Trenutno ni univerzalno sprejete metode za natančno določitev BSA pri teh bolnikih, ena od možnosti je določitev zgornje meje BSA; na GOA se uporablja zgornja meja BSA  $2 \text{ m}^2$ . Neskladjem pri izračunu BSA se lahko izognemo tako, da vsi člani zdravstvenega tima uporabljamo isto formulo za izračun BSA, in s tem zagotovimo konsistentnost določanja in posledično večjo varnost bolnika pri zdravljenju.

### 3.2 NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Režim terapije«

V 1. obdobju je 21,3 % (46/216) naročilnic vsebovalo neskladje v 2. sklopu, v 2. obdobju pa je bilo takih 15,3 % (27/177) naročilnic; deleža se statistično značilno ne razlikujeta ( $p = 0,125$ ). Na sliki 7 prikazujemo frekvence in deleže veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 2. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih; neskladje tipa »Pomanjkljivo poimenovanje režima« smo namreč lahko določali le, kadar je bil 2. sklop podatkov izpolnjen. Za vse naročilnice, za katere je bilo ugotovljeno neskladje »Pomanjkljivo poimenovanje režima«, je bilo hkrati ugotovljeno tudi neskladje »Režim se ne nahaja v smernicah«.



Slika 7: Graf s frekvencami in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 2. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih

#### Tip neskladja »Pomanjkljivo poimenovanje režima KT«

Kadar režim ni bil poimenovan, nismo beležili neskladja v 2. sklopu podatkov, pač pa pomanjkljivost izpolnjevanja. Tip neskladja »Pomanjkljivo poimenovanje režima« smo ugotovili le pri režimih KT, ki vsebujejo poleg i.v. tudi p.o. KT, in sicer v dveh primerih:

- kadar je bil režim KT poimenovan kot »Oksaliplatin in Bevacizumab«, saj se ti dve učinkovini sicer uporabljata s kapecitabinom v režimu »XELOX in bevacizumab«;
- kadar je bil režim KT poimenovan kot »Irinotekan in Bevacizumab«, saj se ti dve učinkovini sicer uporabljata pri režimu »XELIRI in bevacizumab«.

Kadar je bilo pri poimenovanju režima KT dopisano, da gre za dvotirno zdravljenje ali da bolnik ne prenaša zdravljenja s kapecitabinom, nismo zabeležili tipa neskladja »Pomanjkljivo poimenovanje režima«.

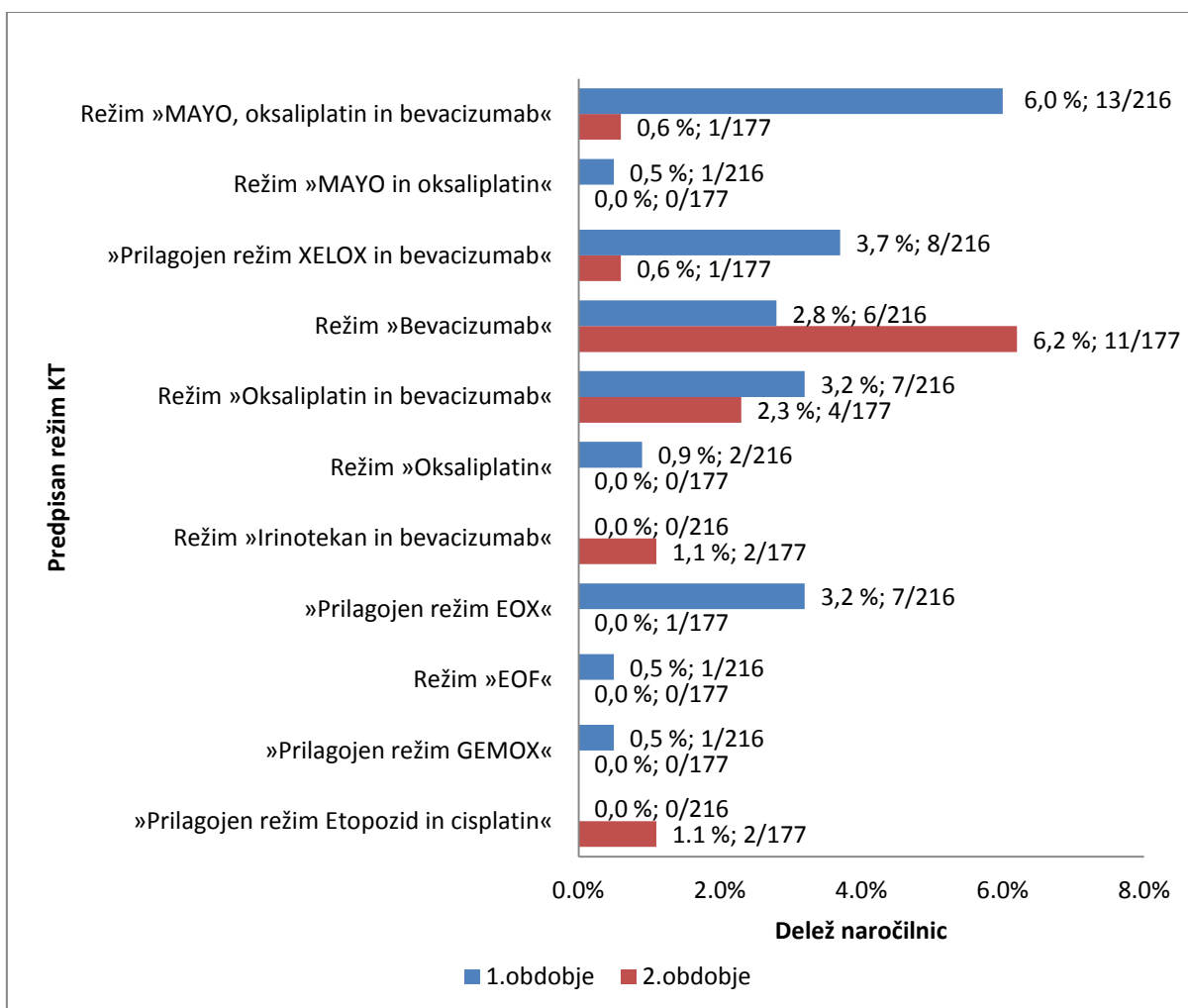
Kadar je bil naveden le »Bevacizumab«, je bil vedno zraven še pripis »monoterapija«, zato v teh primerih nismo zabeležili tipa neskladja »Pomanjkljivo poimenovanje režima«.

#### Tip neskladja »Režim KT ni skladen z diagnozo«

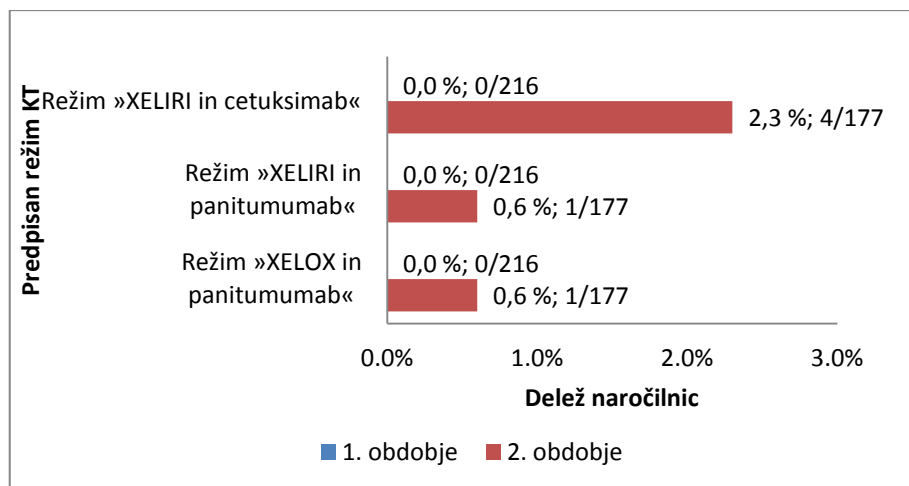
Tega tipa neskladja nismo zabeležili v nobenem od obravnavanih obdobj.

### Tip neskladja »Režim KT se ne nahaja v smernicah«

Zdravljenje z režimi KT, ki se ne nahajajo v smernicah, smo zabeležili na 21,3 % (46/216) naročilnic iz 1. obdobja in na 15,3 % (27/177) naročilnic iz 2. obdobja. Deleža se statistično značilno ne razlikujeta ( $p = 0,125$ ). Frekvence in deleže naročilnic z režimom, ki se ne nahaja v smernicah niti v Zbirki režimov, prikazujemo na sliki 8. Deleže naročilnic z režimom, ki se ne nahaja v smernicah, se pa nahaja v Zbirki režimov, prikazujemo na sliki 9.



Slika 8: Graf s frekvencami in deleži naročilnic z režimom KT, ki se ne nahaja v smernicah niti v Zbirki režimov, v obeh obravnavanih obdobjih



Slika 9: Graf s frekvencami in deleži naročilnic z režimom KT, ki se ne nahaja v smernicah, nahaja pa se v Zbirki režimov, v obeh obravnavanih obdobjih

- **Režimi KT za zdravljenje RDČD:**

V preglednicah z režimi za zdravljenje RDČD podajamo informacije o učinkovinah za i.v. aplikacijo, katere smo razbrali z naročilnic, in tudi za p.o. aplikacijo; le-te smo privzeli iz Zbirke režimov.

1. Režima »MAYO, oksaliplatin in bevacizumab« in »Prilagojen režim MAYO in oksaliplatin« sta bila predpisana v večji meri v 1. obdobju. Značilnosti obeh režimov podajamo v preglednici II in preglednici III.

Preglednica II: Režim KT »MAYO, oksaliplatin in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 28 dni         |
| <b>LV</b>            | i.v. infuzija    | 20 mg/m <sup>2</sup>  | 1. – 5. dan    | 28 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija    | 425 mg/m <sup>2</sup> | 1. – 5. dan    | 28 dni         |
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija    | 7,5 mg/kg             | 1. in 15. dan  | 28 dni         |

Preglednica III: »Prilagojen režim KT MAYO in oksaliplatin«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 28 dni         |
| <b>LV</b>            | i.v. infuzija    | 20 mg/m <sup>2</sup>  | 1. – 5. dan    | 28 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija    | 425 mg/m <sup>2</sup> | 1. – 5. dan    | 28 dni         |

V smernicah se nahajata režima »FOLFOX« (Priloga 1, Preglednica III) in »FOLFOX in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica V), ki zaradi podaljšanih infuzij 5-FU zahtevata tridnevno hospitalizacijo ali vstavev podkožne valvule za 3-dnevno terapijo (32). Z meta analizo primerjav bolusnih aplikacij in podaljšanih infuzij 5-FU so ugotovili, da s podaljšanimi infuzijami 5-FU dosežemo boljši odgovor na zdravljenje in daljše celokupno preživetje bolnikov. Pri zdravljenju z bolusnimi aplikacijami 5-FU se je bolj pogosto izrazila hematološka toksičnost, pri zdravljenju s podaljšanimi infuzijami 5-FU pa sindrom dlani in stopal (31).

Zdravljenje s peroralnimi zdravili ne zahteva večdnevne hospitalizacije, kar vodi v boljšo kakovost življenja bolnikov, nižje stroške zdravljenja ter manjšo obremenitev ustanov, kjer poteka zdravljenje (52). Pri tovrstnem zdravljenju je potrebna velika compliance bolnikov. Sklepamo, da sta se zgoraj opisana režima KT uporabila v primeru kontraindikacij ali neželenih učinkov pri zdravljenju s kapecitabinom, ko je bila potrebna trajna prekinitev zdravljenja s kapecitabinom. V GOA obstajajo omejitve, zaradi katerih tridnevna hospitalizacija ni mogoča, zato za zdravljenje ne more biti predpisan režim »FOLFOX« ali »FOLFOX in bevacizumab«. Sklepamo, da je bilo izbrano zdravljenje po zgoraj navedenih režimih, ker fluoropirimidini ostajajo temelj zdravljenja RDČD.

2. Režim KT »XELOX in bevacizumab« (Priloga 1, Preglednica XI (53)), ki se nahaja v smernicah (32, 53), je bil predpisan z odstopanji (Preglednica IV), in sicer zgolj v 1. obdobju.

Preglednica IV: »Prilagojen režim KT XELOX in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                              | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 1000 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1.-14. dan     | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup>                   | 1. dan         | 28 dni         |
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija    | 5 - 10 mg/kg                            | 1. dan         | 14 dni         |

Pri naročilnicah s »Prilagojenim režimom KT XELOX in bevacizumab« smo zabeležili neskladje v 2. sklopu podatkov in obenem tudi neskladja v 3. in/ali 4. sklopu podatkov. Pri »Prilagojenem režimu KT XELOX in bevacizumab« odmerni interval bevacizumaba 14 dni ustreza podatkom v SPC-ju; z le-tem se sicer predpisuje pri režimu KT »FOLFOX in bevacizumab«. Prilagojen odmerni interval oksaliplatina ni skladen z režimom v smernicah. O učinkovitosti zdravljenja z oksaliplatinom v 28-dnevnom odmernem intervalu nismo našli literaturnih podatkov.

Uporabe »Prilagojenega režima XELOX in bevacizumab« nismo zasledili v 2. obdobju, kar lahko pripišemo izdelavi in posredovanju Zbirke režimov na GOA.

3. Režimi »Oksaliplatin«, »Oksaliplatin in bevacizumab«, »Bevacizumab« in »Irinotekan in bevacizumab« se ne nahajajo v smernicah, pač pa skupaj s peroralnim zdravilom kapecitabinom sestavljajo režime »XELOX«, »XELOX in bevacizumab«, »Kapecitabin in bevacizumab« in »XELIRI in bevacizumab«, ki se nahajajo v smernicah (32). Dopuščamo možnost, da so bili uporabljeni slednji režimi KT, vendar pa na naročilnici peroralno zdravilo kapecitabin ni bilo navedeno. Obstaja tudi možnost, da je bilo zdravljenje s kapecitabinom trajno ali začasno prekinjeno zaradi neželenih učinkov. Neželene učinke vrednotimo po skupnih kriterijih toksičnosti skupine za klinična preskušanja Kanadskega državnega inštituta za raka. Zdravljenje s kapecitabinom je potrebno trajno prekiniti, kadar se neželeni učinki 2. stopnje ponovijo četrtič kljub ustrezno znižanemu odmerku, kadar se neželeni učinki 3. stopnje ponovijo tretjič kljub ustrezno znižanemu odmerku ali kadar se pojavijo neželeni učinki 4. stopnje oziroma ponovijo drugič kljub ustrezno znižanemu odmerku. Kapecitabin je bil lahko izvzet iz režima tudi zaradi kontraindikacije pri hudi ledvični ali jetrni okvari. V primeru, ko so bili razlogi za

prekinitev zdravljenja s kapecitabinom navedeni na naročilnici, nismo zabeležili neskladja v 2. sklopu podatkov.

4. Za zdravljenje RDČD sta bila predpisana tudi režima KT »XELOX in panitumumab« ter »XELIRI in panitumumab«; njune značilnosti podajamo v preglednici V in preglednici VI. Oba režima KT se nahajata v Zbirki režimov.

Preglednica V: Režim KT »XELOX in panitumumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                 | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|--------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 1000 mg/m <sup>2</sup> ,<br>dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 130 mg/m <sup>2</sup>                      | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>panitumumab</b>   | i.v. infuzija    | 6 mg/kg                                    | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica VI: Režim KT »XELIRI in panitumumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                                                      | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | Prvi cikel 800 mg/m <sup>2</sup> , nato 1000 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. - 14. dan   | 21 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija    | Prvi cikel 200 mg/m <sup>2</sup> , nato 250 mg/m <sup>2</sup>                   | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>panitumumab</b>   | i.v. infuzija    | 6 mg/kg                                                                         | 1. dan         | 14 dni         |

V smernicah se nahajata režima »FOLFOX in panitumumab« ter »FOLFIRI in panitumumab« (32). Uporabo režima »XELOX« namesto »FOLFOX« in režima »XELIRI« namesto »FOLFIRI« podpirajo študije III. faze, ki so dokazale ekvivalentnost 5-FU in kapecitabina, vendar ne izrecno v kombinaciji s panitumumabom (16). V študiji II. faze je režim »XELOX in panitumumab« dosegel zadovoljivo stopnjo odgovora na zdravljenje in uspel predhodno neresektibilne jetrne metastaze spremeniti v resektabilne (54).

Cikel režimov »XELIRI« in »XELOX« traja 21 dni, medtem ko cikel zdravljenja s panitumumabom traja 14 dni. Študija II. faze je dokazala učinkovitost 21-dnevnega odmernega intervala panitumumaba z odmerjanjem 9 mg/kg telesne teže v kombinaciji z



irinotekanom (55). V študiji I. faze je bila dokazana primerljivost farmakokinetičnih parametrov pri 14- in 21-dnevnom odmernem intervalu, so se pa pri 21-dnevnom odmernem intervalu bolj pogosto izrazili neželeni učinki (56). Ker so na voljo le omejeni podatki o zdravljenju s panitumumabom v 21-dnevnom odmernem intervalu, se na GOA predpisuje 14-dnevni odmerni interval.

5. Zabeležili smo predpisovanje režima KT »XELIRI in cetuksimab«; njegove značilnosti podajamo v preglednici VII. Režim se nahaja v Zbirki režimov.

Preglednica VII: Režim KT »XELIRI in cetuksimab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                                                      | Dan aplikacije    | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | Prvi cikel 800 mg/m <sup>2</sup> , nato 1000 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. – 14. dan      | 21 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija    | Prvi cikel 200 mg/m <sup>2</sup> , nato 250 mg/m <sup>2</sup>                   | 1. dan            | 21 dni         |
| <b>cetuksimab</b>    | i.v. infuzija    | Prvi odmerek 400 mg/m <sup>2</sup> , nato 250 mg/m <sup>2</sup>                 | 1., 8. in 15. dan | 21 dni         |

V smernicah se nahaja režim KT »FOLFIRI in cetuksimab« (Priloga 1, Preglednica VI) (32). Uporabo režima KT »XELIRI in cetuksimab« podpirajo študije III. faze, ki so dokazale ekvivalentnost 5-FU in kapecitabina, vendar ne izrecno v kombinaciji s cetuksimabom (16). Učinkovitost in varnost režima »XELIRI in cetuksimab« pri zdravljenju metastatskega RDČD pa je dokazala študija II. faze (57). Ker v GOA ni mogoče zdravljenje s »FOLFIRI«, saj le-ta zahteva 46-urno podaljšano infuzijo 5-FU, se namesto »FOLFIRI« predpisuje »XELIRI«. Prednost slednjega je bolj ugoden način aplikacije KT in manj pogosto obiskovanje ambulate zaradi 21-dnevnega odmernega intervala.

- **Režimi KT za zdravljenje raka želodca:**

1. Pri predpisovanju režima KT »EOX« (Priloga 1, Preglednica XVI), ki se nahaja v smernicah, smo zaznali odstopanja (Preglednica VIII), in sicer zgolj v 1. obdobju (34).

Preglednica VIII: »Prilagojen režim KT EOX«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>epirubicin</b>    | i.v. infuzija    | 50 mg/m <sup>2</sup>                      | 1. dan         | 28 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup>                     | 1. dan         | 28 dni         |
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 625 mg/m <sup>2</sup> ,<br>dvakrat dnevno | 1.-14. dan     | 21 dni         |

Od režima KT »EOX« se razlikuje tako v odmernem intervalu dveh učinkovin kot tudi v odmerjanju oksaliplatina, zato smo režim poimenovali »Prilagojen režim EOX«. Obstaja možnost, da je bilo zdravljenje prilagojeno izkustveno ali pa zaradi izraženih neželenih učinkov. Najbolj pogost neželeni učinek oksaliplatina je periferna nevropatija. SPC oksaliplatina ob pojavu motečih in več kot 7 dni trajajočih simptomov priporoča izključno ustrezno znižanje odmerka oksaliplatina, ne pa zamika zdravljenja. V literaturi nismo našli dokazov o učinkovitosti »Prilagojenega režima EOX«.

2. Le na eni naročilnici v 1. obdobju smo zabeležili predpisan režim KT »EOF« (Priloga 1, Preglednica XV), vendar z drugačnimi dnevi aplikacije 5-FU kot je zavedeno v smernicah (34). Zato smo režim poimenovali »Prilagojen režim EOF«; značilnosti podajamo v preglednici IX.

Preglednica IX: »Prilagojen režim KT EOF«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| <b>epirubicin</b>    | i.v. infuzija    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 130 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija    | 425 mg/m <sup>2</sup> | 1. – 5. dan    | 21 dni         |

Režim »EOF« predpisuje kontinuirano infuzijo 5-FU. Uporabo »Prilagojenega režima KT EOF« podpira študija II. faze, ki je dokazala, da režim KT »EOF« z infuzijami 5-FU 1.-5. dan 21-dnevnega cikla izkazuje dobro učinkovitost in sprejemljiv varnostni profil ter ga sprejema za ustrezen alternativni režim za zdravljenje raka želodca (58).

- **Režimi KT za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev:**

Na dveh naročilnicah v 2. obdobju smo zabeležili predpisovanje »Prilagojenega režima etopozid in cisplatin«, pri katerem etopozid ni bil predpisan v obliki i.v. infuzije (Priloga 1, Preglednica XXI), temveč v obliki za p.o. aplikacijo - kapsul. Tovrstnega režima (Preglednica X) ni v smernicah za zdravljenje NET (42).

Preglednica X: Prilagojen režim etopozid in cisplatin

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije   | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| <b>etopozid</b>      | p.o.             | 100 mg/m <sup>2</sup> | 1., 2. in 3. dan | 28 dni         |
| <b>cisplatin</b>     | i.v. infuzija    | 45 mg/m <sup>2</sup>  | 2. in 3. dan     | 28 dni         |

Kapsule etopozida dosegajo v odmerkih do 250 mg vrednosti farmakokinetičnih parametrov v enakem razponu kot i.v. odmerek, ki ustreza polovičnemu peroralnemu odmerku. Peroralni odmerek 100 mg je primerljiv s 75 mg i.v. odmerkom, peroralni odmerek 400 mg pa z 200 mg i.v. odmerkom (59). Kapsule etopozida so za bolnika sicer bolj ugodne kot i.v. infuzije, nimajo pa indikacije NET in zato ne bi smele biti zamenjava za i.v. obliko etopozida.

- **Režimi KT za zdravljenje raka žolčnika in žolčnih izvodil**

Izključno v 1. obdobju smo zabeležili en primer predpisa gemcitabina in oksaliplatina, pri katerem se predpisani datumi niso skladali z režimom KT »GEMOX« (Priloga 1, Preglednica XVIII), zato smo režim poimenovali »Prilagojen režim KT GEMOX«; njegove značilnosti podajamo v preglednici XI.

Preglednica XI: »Prilagojen režim GEMOX«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje             | Dan aplikacije    | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|------------------------|-------------------|----------------|
| <b>gemcitabin</b>    | i.v. infuzija    | 1000 mg/m <sup>2</sup> | 1., 8. in 15. dan | 28 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan            | 28 dni         |

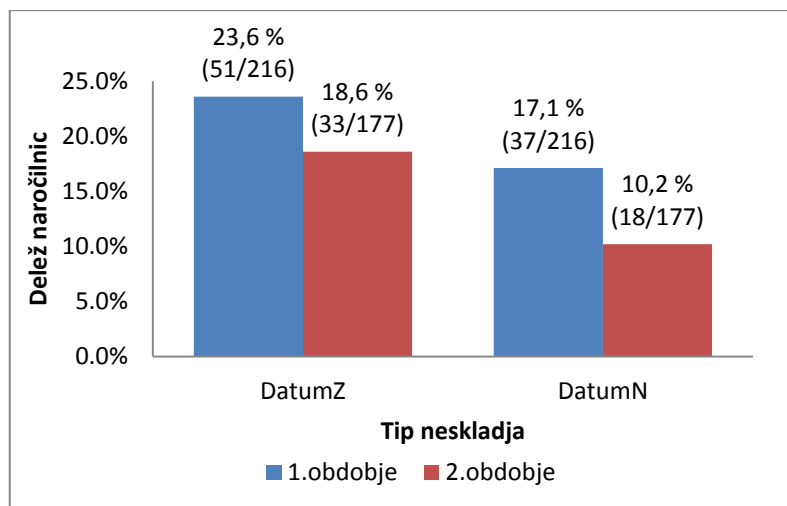
Razvidno je, da predstavlja ta režim kombinacijo režima KT »Gemcitabin« (Priloga 1, Preglednica XVII), kjer se gemcitabin aplicira 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla, in

režima »GEMOX« (Priloga 1, Preglednica XVIII). Nismo našli literaturnih podatkov o kliničnih študijah, ki bi preučevale »Prilagojen režim GEMOX«.

Smernice za preprečevanje napak pri zdravljenju s protitumornimi zdravili priporočajo onkologom, da vselej vsem članom zdravstvenega tima, vključenega v skrb za bolnika, priskrbijo ustrezne literaturne podatke o zdravljenju bolnika po določenem režimu. Kadar je režim zdravljenja osnovan na literaturi, naj bi se pred prvim predpisovanjem režima priskrbela najmanj dva različna vira, ki navajata identičen opis režima, da se s tem izognemo napakam, ki bi lahko bile posledice tipkarske napake. Opis režima KT naj bo celovit, jasen, nedvoumen in natančen (60). Uveljavljeni režimi KT v sprejetih smernicah so bili skrbno sestavljeni, pri tem so bila natančno določena odmerjanja in odmerni intervali vseh učinkovin, učinkovitost režima pa je bila nato ustrezno preučevana in dokazana. Po analizi vseh izvedenih študij so bili tovrstni režimi KT nato sprejeti v mednarodne smernice za zdravljenje. Tudi v preučevanem kliničnem okolju bi moralo zdravljenje vključevati izključno režime KT, ki jih priporočajo smernice za zdravljenje, saj se le tako lahko dosegajo optimalni klinični izidi zdravljenja. Sklepamo lahko, da je v zgoraj opisanih primerih odstopanje od priznanih režimov KT zdravljenje, ki je bilo za bolnika najbolj primerno v okviru omejitev na GOA.

### **3.3 NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Dnevi terapije«**

Neskladje v 3. sklopu podatkov smo zabeležili na 40,3 % (87/216) naročilnic iz 1. obdobja in na 28,2 % (50/177) naročilnic iz 2. obdobja. Deleža se statistično značilno razlikujeta ( $p = 0,010$ ). Deleže naročilnic s posameznim tipom neskladja v 3. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo na sliki 10.



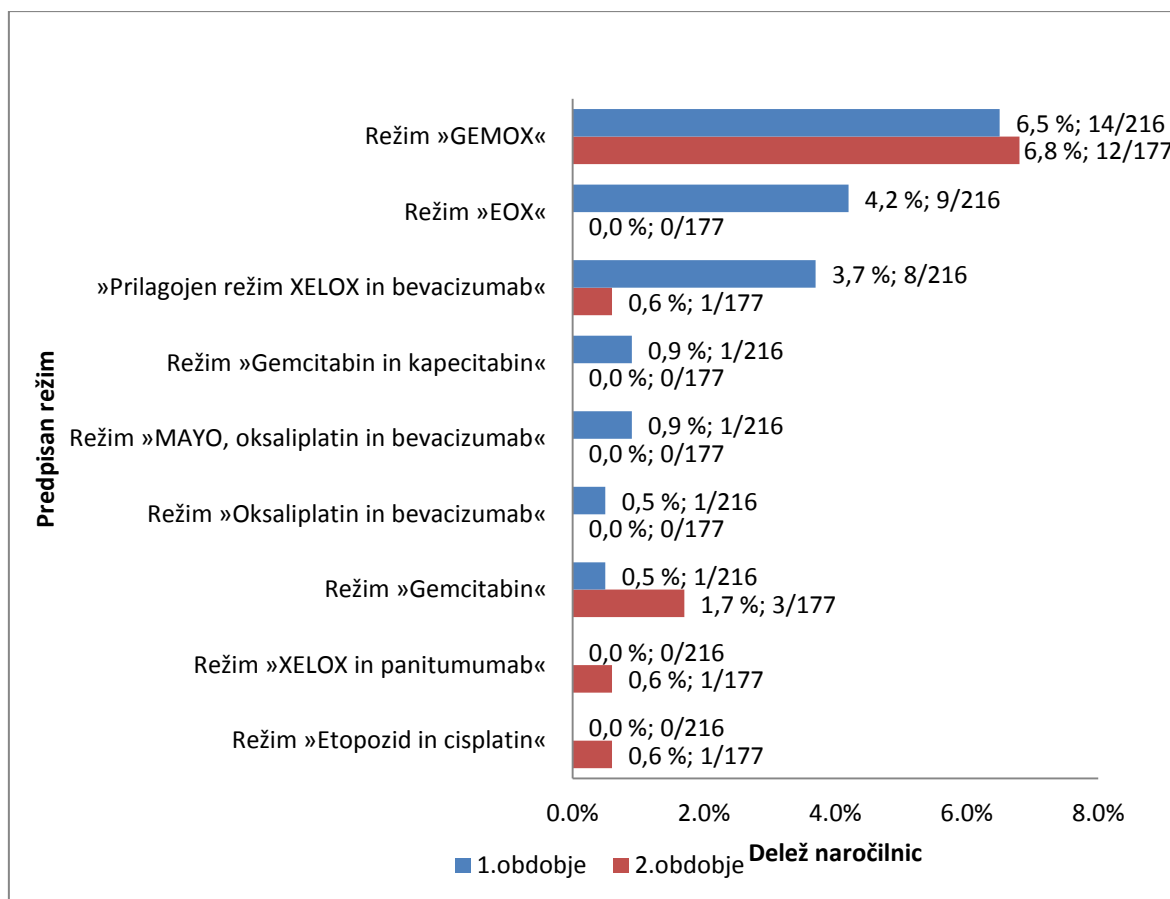
Slika 10: Graf s frekvencami in deleži naročilnic s posameznim tipom neskladja v 3. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih. Datum z zamikom smo označili kot Datum<sub>Z</sub>, datum z neskladnim odmernim intervalom pa kot Datum<sub>N</sub>.

### Tip neskladja Datum<sub>Z</sub>

Visok delež naročilnic z Datumom<sub>Z</sub> v obeh obdobjih lahko deloma pripišemo izbranemu obdobju zadnjih štirih mesecev leta, ki zajemajo veliko dela prostih dni. Ker GOA ob praznikih ne obratuje, je potrebno bolnike, ki so predvideni za zdravljenje na ta dan, prestaviti na drug primeren datum. Ta datum pogosto ni prvi naslednji delovni dan zaradi prostorskih in časovnih omejitev za apliciranje KT na GOA. Na GOA je namreč na voljo omejeno število mest za ambulantno aplikacijo KT, le-te pa so lahko izvedene le v času delovnih ur ambulate, to je od 8.00 do 15.00. I.v. zdravljenje je dolgotrajen proces. Trajanje je odvisno od števila apliciranih protitumornih zdravil, potrebno je aplicirati tudi premedikacijo in bolnika ustrezno hidrirati, zato lahko infundiranje traja več ur. Zaradi dolgotrajnosti zdravljenja ter omejenega števila hospitalizacij je tako v enem delovnem dnevu izvedljivo aplicirati KT le omejenemu številu bolnikov. Pri pregledu naročilnic smo ugotovili, da se KT v večini primerov zamakne za 7 dni. Vzrok za zamik, razen izjemoma, ni bil naveden na naročilnici. Možen razlog za zamik datuma aplikacije zdravljenja je lahko tudi individualni dogovor na željo bolnika. Kadar je bilo na naročilnici zapisano, da je bil datum izbran po dogovoru z bolnikom, smo datum ovrednotili kot Datum<sub>Z</sub>. Pri manjšem številu naročilnic smo ugotovili zamik datuma za več kot 1 teden in tudi do več kot mesec dni. Možen razlog za daljši zamik KT je lahko slabo splošno stanje bolnikov, hospitalizacija, odsotnost bolnika ali prazniki.

## Tip neskladja Datum<sub>N</sub>

Kadar smo lahko nedvoumno razbrali z naročilnice, da so bili bolniku cikli KT predpisani v odmernem intervalu, ki ni enak odmernemu intervalu režima v smernicah, smo vse datume na naročilnici označili kot Datum<sub>N</sub>. Na sliki 11 prikazujemo deleže naročilnic z neskladnim odmernim intervalom glede na posamezni režim KT v obeh obravnavanih obdobjih.



Slika 11: Graf s frekvencami in deleži naročilnic z neskladnim odmernim intervalom glede na posamezni režim KT v obeh obravnavanih obdobjih

- Režim »GEMOX« je bil predpisan z 21- in 28-dnevnim namesto 14-dnevnim odmernim intervalom. Ravno tako je bil režim »EOX« predpisan z 28-dnevnim namesto 21-dnevnim odmernim intervalom. V literaturi nismo našli podatkov, ki bi podpirali uporabo teh režimov z daljšim odmernim intervalom.
- Režim »XELOX in bevacizumab« je bil predpisan z drugačnim odmernim intervalom oksaliplatina in bevacizumaba ter drugačnim odmerjanjem oksaliplatina. Kot

Datum<sub>N</sub> smo ovrednotili datume, na katere je bil predpisan oksaliplatin z 28-dnevnim odmernim intervalom.

- Pri naročilnicah s poimenovanim režimom »Gemcitabin in kapecitabin« je bil predpisan odmerni interval, kakršen se uporablja pri režimu »Gemcitabin«, torej 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla, medtem ko bi moral biti gemcitabin apliciran le na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Obstaja možnost, da je bilo neskladje pravzaprav prisotno pri poimenovanju, in sicer da je bil pomotoma poimenovan režim »Gemcitabin in kapecitabin« namesto »Gemcitabin«.
- V dveh primerih s predpisanim režimom »MAYO, oksaliplatin in bevacizumab«, ki ga ni v smernicah, je bil bevacizumab predpisan z odmernim intervalom 7 dni, zato smo ta datuma ovrednotili kot Datum<sub>N</sub>.
- Pri predpisovanju režima »Gemcitabin« smo zasledili prilagojen odmerni interval, in sicer je bil tretji odmerik 28-dnevnega cikla ukinjen, tako da je aplikaciji gemcitabina 1. in 8. dan cikla sledil dvotedenski premor. Farmacevt je pri ugotovljenem neskladju kontaktiral odgovornega zdravnika in izvedel, da je razlog za prilagojen odmerni interval nevarnost trombocitopenije. V primerih hematotoksičnosti se priporoča zgolj znižanje odmerka gemcitabina v nadaljnjih ciklih na 75 % začetnega odmerka, ne pa tudi izpustitev enega odmerka, zato smo naročilnice ovrednotili z enim neskladjem - Datumom<sub>N</sub> (18).
- Na edini naročilnici z režimom »XELOX in panitumumab« smo kot Datum<sub>N</sub> ovrednotili datum, ki je predpisoval oksaliplatin z 28-dnevnim odmernim intervalom.
- Na eni naročilnici z režimom »Etopozid in cisplatin« je bil za aplikacijo etopozida predpisan interval štirih zaporednih dni, medtem ko bi moral biti predpisan interval treh zaporednih dni, obenem pa je bil tudi prvi datum cikla zamaknjen za 5 dni.

Največ neskladij se je pojavilo ravno pri 3. sklopu podatkov. Opazili smo, da se pisavi pri 3. in 4. sklopu podatkov med seboj pogosto razlikujeta, zato ne izključujemo možnosti, da sta omenjena sklopa podatkov v teh primerih izpolnjevali različni osebi. Režimi in odmerni intervali posameznih zdravil so skrbno načrtovani, njihova klinična učinkovitost pa ustrezno preverjena in dokazana, zato se je za doseganje klinične učinkovitosti potrebno dosledno držati odmernih intervalov v sprejetih režimih KT, saj lahko vsaka odstopanja od le-teh vplivajo na učinkovitost zdravljenja.

### 3.4 NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Odmerek zdravila«

Neskladje v 4. sklopu podatkov smo zabeležili na 28,9 % (58/201) naročilnic iz 1. obdobja in na 7,8 % (13/167) naročilnic iz 2. obdobja. Deleža se statistično značilno razlikujeta ( $p = 0,000$ ). Neskladje v 4. sklopu podatkov smo lahko beležili le, kadar je bil na naročilnici izpolnjen 1. sklop podatkov, saj smo te podatke potrebovali za izračun skladnega odmerka. Frekvence in deleže veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 4. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo v preglednici XII.

Preglednica XII: Frekvence in deleži veljavno izpolnjenih naročilnic s posameznim tipom neskladja v 4. sklopu podatkov v obeh obravnavanih obdobjih

| Tip neskladja                                           | 1. obdobje |                | 2. obdobje |                |
|---------------------------------------------------------|------------|----------------|------------|----------------|
|                                                         | Frekvenca  | Veljavni delež | Frekvenca  | Veljavni delež |
| <b>1. »Odmerek, prenizek &gt;10 % glede na izračun«</b> | 55/201     | 26,9 %         | 7/167      | 4,2 %          |
| <b>Oksaliplatin</b>                                     | 43/201     | 20,1 %         | 3/167      | 1,8 %          |
| <b>5-FU</b>                                             | 7/201      | 3,5 %          | /          | /              |
| <b>Epirubicin</b>                                       | 5/201      | 2,5 %          | /          | /              |
| <b>Gemcitabin</b>                                       | 5/201      | 2,5 %          | 3/167      | 1,8 %          |
| <b>Cisplatin</b>                                        | 1/201      | 0,5%           | 3/167      | 1,8 %          |
| <b>Bevacizumab</b>                                      | 1/201      | 0,5 %          | /          | /              |
| <b>2. »Odmerek, previsok &gt;10 % glede na izračun«</b> | 4/201      | 2,0 %          | 6/167      | 3,6 %          |
| <b>Oksaliplatin</b>                                     | 3/201      | 1,5 %          | 5/167      | 3,0 %          |
| <b>Bevacizumab</b>                                      | 1/201      | 0,5 %          | /          | /              |
| <b>Cetuksimab</b>                                       | /          | /              | 1/167      | 0,6 %          |
| <b>Naročilnice z vsaj enim neskladjem v 4. sklopu</b>   | 58/201     | 28,9 %         | 13/167     | 7,8 %          |

Kadar je predpisan odmerek zdravila odstopal za več kot 10 % glede na izračun, na naročilnici pa je bil zapis, da je odmerek namerno prilagojen, smo odmerek ovrednotili kot skladen. V enem primeru smo ovrednotili predpisan odmerek kot neskladen, saj naj bi



sodeč po zapisu znašal 70 % polnega odmerka, po našem izračunu pa je znašal 52 % polnega odmerka.

Odmerek smo označili kot neskladen tudi, kadar je ustrezal le za aplikacijo na enega od predpisanih datumov, ne pa za aplikacijo na vse predpisane datume. Tak primer je režim »XELIRI in cetuksimab«, pri katerem je potrebno cetuksimab 1. dan cikla aplicirati v odmerku  $400 \text{ mg/m}^2$ , 8. in 15. dan cikla pa v odmerku  $250 \text{ mg/m}^2$ . Za bolnika z BSA  $2 \text{ m}^2$  je bil predpisan odmerek cetuksimaba 800 mg, kar ustreza za 1. dan cikla. Na 8. in 15. dan cikla bi bilo potrebno odmerek zmanjšati na 500 mg (32). Odmerek 800 mg je bil zato ovrednoten kot previsok za več kot 10 % glede na izračun.

Najbolj pogosto je bil predpisan neskladen odmerek oksaliplatina, kar lahko pripišemo dejstvu, da sestavlja mnoge režime, ki se uporabljajo na GOA. Oksaliplatin ima širok razpon odmerjanj:  $85 \text{ mg/m}^2$  pri režimu »MAYO in oksaliplatin«,  $100 \text{ mg/m}^2$  pri režimu »GEMOX« in  $130 \text{ mg/m}^2$  pri režimih »EOX« in »XELOX«. Odmerke oksaliplatina, prenizke glede na izračun, smo zabeležili pri »Prilagojenem režimu XELOX in bevacizumab«. Pri režimu »XELOX in bevacizumab« se za izračun odmerka oksaliplatina uporablja odmerjanje  $130 \text{ mg/m}^2$ , glede na ponavljajoče se predpisovanje prenizkega odmerka oksaliplatina pri »Prilagojenem režimu XELOX in bevacizumab« pa sklepamo, da je bilo za izračun uporabljeno odmerjanje  $100 \text{ mg/m}^2$ . Odmerki oksaliplatina, prenizki glede na izračun, so bili zabeleženi tudi pri režimih »XELOX«, »GEMOX« in »Prilagojenem režimu EOF«.

Odmerki gemcitabina, epirubicina, cisplatina in 5-FU, prenizki glede na izračun, so bili lahko posledica prilagoditve glede na laboratorijske izvide, kar pa ni bilo zapisano na naročilnici. Odmerke teh zdravil je potrebno znižati pri bolnikih z izraženo hematotoksičnostjo, kar pomeni znižanje števila ene ali več vrst krvnih celic pod določeno mejo, odmerek cisplatina pa tudi v primeru ledvične okvare.

Odmerki so bili redkeje ovrednoteni kot previsoki glede na izračun. V primeru bevacizumaba je bil uporabljen odmerni interval 14 dni, pri čemer znaša priporočeno odmerjanje 5-10 mg/kg telesne teže (28). Telesna teža bolnice je znašala 55 kg, kar ustreza odmerku 275-550 mg bevacizumaba, medtem ko je bil predpisan odmerek 700 mg. Pri odmernem intervalu 21 dni znaša priporočeno odmerjanje 7,5-15 mg/kg telesne teže in v tem primeru bi odmerek 700 mg ustrezal.

Neskladen odmerek zdravila bi lahko bil posledica neskladja pri izračunu BSA. V 1. obdobju sta pri dveh, v 2. obdobju pa pri eni naročilnici bila prisotna tako BSA kot tudi odmerek, oba prenizka glede na izračun, zato lahko sklepamo, da neskladja pri izračunu BSA niso vzrok za neskladja pri odmerkih zdravil.

Študija, izvedena v Bolnišnici Golnik, je pri 506 naročilih KT zabeležila 20 odstopanj odmerka protitumornega zdravila glede na izračun in pa 14 odmerkov, pri katerih je bila potrebna prilagoditev odmerka glede na krvno sliko, jetrno ali ledvično funkcijo (50). Naša raziskava pa je pri skupno 393 naročilnicah zabeležila 81 odstopanj odmerka protitumornega zdravila glede na izračun, kar lahko deloma pripišemo dejstvu, da smo v naši raziskavi beležili vsa neskladja, vključno z nezavedenimi namerno prilagojenimi predpisi KT.

Smotrno bi bilo omogočiti dostop do bolnikovih laboratorijskih izvidov tudi farmacevtom na oddelku PCT. Ena od možnosti je vključitev sklopa za vnos laboratorijskih vrednosti na naročilnico za pripravo KT ali pa vpeljava računalniškega dostopa do teh podatkov, kar bo farmacevtom na oddelku PCT pomagalo pri preverjanju skladnosti odmerkov in jim omogočilo celovit vpogled v potek bolnikovega zdravljenja in razloge za morebitne prilagoditve odmerkov.

### **3.5 NESKLADJA V SKLOPU PODATKOV »Infuzijska raztopina«**

Le na eni naročilnici iz 1. obdobja smo zabeležili neskladje, in sicer predpis infuzijske raztopine fiziološke raztopine za oksaliplatin. Oksaliplatina se ne sme mešati z raztopino NaCl ali drugimi raztopinami, ki vsebujejo kloridne ione, saj kloridni ioni povzročijo kemijsko nestabilnost oksaliplatina.

V nobenem obdobju nismo zabeležili neskladnega predpisa volumna infuzijske raztopine.

Namesto zapisa »glukoza« smo zasledili tudi zapise kot na primer »glc« in »G«. Kadar je bila kot nosilna raztopina predpisana fiziološka raztopina, smo poleg zapisa »0,9 % raztopina NaCl« zasledili tudi zapise kot na primer »FR« in »NaCl«. Teh zapisov nismo beležili kot neskladja. Tudi kadar koncentracija raztopine ni bila navedena, ali pa ni bilo zapisane enote »ml«, nismo beležili neskladja v 5. sklopu podatkov.

### **3.6 ZDRAVLJENJE, NESKLADNO S SPREJETIMI REŽIMI KT**

Kot zdravljenje, neskladno s sprejetimi režimi KT, smo ovrednotili vse naročilnice, na katerih je bilo prisoten bodisi režim KT, ki se ne nahaja v smernicah, bodisi neskladje v 3. ali 4. sklopu podatkov. V 1. obdobju smo kot take ovrednotili 59,7 % (129/216) naročilnic, v 2. obdobju pa 43,5 % (77/177) naročilnic; deleža naročilnic se statistično značilno razlikujeta ( $p = 0,001$ ).

## **4 INTERVENCIJE**

V 2. obdobju je bilo analiziranih 177 naročilnic KT, pri katerih smo zabeležili skupno 60 intervencij, izvedenih s strani farmacevtov. Pred izvedenimi intervencijami je bilo 53,1 % (94/177) naročilnic skladnih in 46,9 % (83/177) neskladnih, po izvedenih intervencijah pa je bilo 59,9 % (106/177) naročilnic skladnih in 40,1 % (71/177) neskladnih. Intervencije so statistično značilno spremenile delež neskladnih naročilnic ( $p = 0,000$ ).

Osredotočili smo se na intervencije, ki so skušale popraviti neskladja v posameznih sklopih naročilnice pri predpisu KT za i.v. aplikacijo, obenem pa smo beležili tudi intervencije drugačnega tipa. V preglednici XIII podajamo število neskladij pred in po izvedenih intervencijah pri posameznem sklopu naročilnice ter število izvedenih intervencij.

Preglednica XIII: Število neskladij pred in po izvedenih intervencijah pri posameznem sklopu naročilnice ter število izvedenih intervencij

| Sklop naročilnice/<br>Tip neskladja                  | Število<br>neskladij pred<br>intervencijami | Število intervencij<br>(delež) |                 | Število<br>neskladij po<br>intervencijah |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
| <b>1. sklop</b>                                      | <b>11</b>                                   | <b>1</b>                       | <b>(1,7 %)</b>  | <b>11</b>                                |
| <b>2. sklop</b>                                      | <b>31</b>                                   | <b>5</b>                       | <b>(8,3 %)</b>  | <b>27</b>                                |
| »Pomanjkljivo poimenovanje režima«                   | 4                                           | 4                              | (6,7 %)         | 0                                        |
| »Režim ni skladen z diagnozo«                        | /                                           | /                              | /               | /                                        |
| »Režim se ne nahaja v smernicah«                     | 27                                          | 1                              | (1,7 %)         | 27                                       |
| <b>3. sklop</b>                                      | <b>71</b>                                   | <b>31</b>                      | <b>(51,6 %)</b> | <b>55</b>                                |
| »Datum <sub>Z</sub> «                                | 35                                          | 12                             | (20,0 %)        | 33                                       |
| »Datum <sub>N</sub> «                                | 36                                          | 19                             | (31,6 %)        | 22                                       |
| <b>4. sklop</b>                                      | <b>15</b>                                   | <b>11</b>                      | <b>(18,3 %)</b> | <b>5</b>                                 |
| »Odmerek, prenizek >10 % glede na izračun«           | 9                                           | 6                              | (10,0 %)        | 4                                        |
| »Odmerek, previsok > 10 % glede na izračun«          | 6                                           | 5                              | (8,3 %)         | 1                                        |
| <b>5. sklop</b>                                      | <b>/</b>                                    | <b>/</b>                       | <b>/</b>        | <b>/</b>                                 |
| <b>Ostale intervencije</b>                           |                                             | <b>12</b>                      | <b>(20,0 %)</b> |                                          |
| Odmerjanje kapecitabina                              |                                             | 6                              | (10,0 %)        |                                          |
| Svetovanje pri določitvi datumov cikla KT            |                                             | 1                              | (1,7 %)         |                                          |
| Preklic datumov cikla KT                             |                                             | 2                              | (3,3 %)         |                                          |
| Pridobivanje manjkajočih bolnikovih osebnih podatkov |                                             | 1                              | (1,7 %)         |                                          |
| Opozorilo na predhodno predpisan odmerni interval KT |                                             | 1                              | (1,7 %)         |                                          |
| Poizvedovanje o manjkajočem datumu cikla KT          |                                             | 1                              | (1,7 %)         |                                          |
| <b>Skupno število</b>                                | <b>128</b>                                  | <b>60</b>                      | <b>(100 %)</b>  | <b>98</b>                                |

#### **4.1 INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Bolnikovi osebni podatki«**

V 1. sklopu podatkov je bila izvedena ena intervencija. Pri ugotovljenem neskladju tako pri navedeni BSA kot pri predpisanem odmerku je farmacevt v pogovoru z zdravnikom ugotovil, da navedena BSA zagotovo drži, tako da sklepamo, da na naročilnici ni bila navedena prava bolnikova telesna teža, lahko pa sta bili za določitev BSA uporabljeni različni metodi. V kolikor poleg neskladja v 1. sklopu podatkov ni bilo ugotovljenega tudi neskladja v 4. sklopu podatkov, farmacevti niso intervenirali.

#### **4.2 INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Režim terapije«**

V 2. sklopu podatkov je bilo izvedenih skupno pet intervencij.

- Štiri intervencije so bile izvedene ob neskladju tipa »Pomanjkljivo poimenovanje režima«, in sicer pri režimu »Irinotekan in bevacizumab«, kjer kapecitabin ni bil naveden.
- Pri neskladjih tipa »Režim se ne nahaja smernicah« farmacevti niso vedno intervenirali, saj je bila izbira režima KT prepuščena zdravniku. Izvedena je bila ena intervencija pri predpisanem »Prilagojenem režimu etopozid in cisplatin«. Zdravnik je pojasnil, da zdravljenje z i.v. obliko etopozida ni možno, zato je bilo izbrano zdravljenje s peroralno farmacevtsko obliko etopozida.

#### **4.3 INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Dnevi terapije«,**

V 3. sklopu podatkov je bilo izvedenih največ intervencij; 31 oziroma 51,6 % vseh intervencij.

- Na »Datum<sub>Z</sub>« se je nanašalo 12 intervencij. Z intervencijami so farmacevti popravili le dva »Datum<sub>Z</sub>«. V večini primerov so bili vzrok za zamik datumov prazniki ali individualni dogovor z bolnikom. Farmacevti niso intervenirali, kadar je bil na naročilnici poleg datumov zapisan še klicaj, s čimer je zdravnik potrdil namernost odstopanja. Farmacevti prav tako niso intervenirali, kadar je bilo iz datumov moč nedvoumno razbrati, da je datum zamaknjen zaradi praznika, ali pa kadar je zdravnik že pri predhodnih intervencijah pojasnil, da zaradi prostorskih in časovnih omejitev na GOA zdravljenja ni mogoče izpeljati prej kot na datume, navedene na naročilnicah.

- Na »Datum<sub>N</sub>« se je nanašalo 19 intervencij. Intervencije niso uspele odpraviti neskladij pri režimu:

- »GEMOX« z 28-dnevnim odmernim intervalom; po dogovoru z zdravnikom so bili datumi popravljeni tako, da so ustrezali 21-dnevni odmernemu intervalu, kar pa je še vedno neskladno z režimom »GEMOX«.
- »Gemcitabin«; 3. odmerek 28-dnevnega cikla ni bil predpisan, pač pa je aplikaciji gemcitabina 1. in 8. dan cikla sledil dvotedenski premor. Zdravnik je pojasnil, da je razlog za prilagojen odmerni interval nevarnost trombocitopenije pri določenem bolniku.

#### **4.4 INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Odmerek zdravila«**

Odmerek zdravila je bil vpleten v 11 intervencij; pet pri neskladju tipa »Odmerek, previsok >10 % glede na izračun« in šest pri neskladju tipa »Odmerek, prenizek >10 % glede na izračun«.

Priporočila za preprečevanje napak pri zdravljenju navajajo, kako naj farmacevt ravna ob ugotovljenem neskladnem oziroma dvomljivem odmerku. Farmacevt naj najprej po svojih najboljših močeh poskusi potrditi odmerek s pomočjo razpoložljive literature. Pridobi naj režim, ki se morebiti uporablja, ali članek, na katerem temelji zdravljenje. Če zdravljenje ne temelji na uveljavljenem režimu KT ali članku, naj poskusi dobiti informacije o zdravljenju v informacijskih virih znotraj zdravstvene ustanove. Le če so vsi poskusi verifikacije odmerka neuspešni, naj kontaktira lečečega zdravnika in ga prosi za reference, uporabljene pri zdravljenju. Tak pristop izraža skrb za bolnika ter pripravljenost za učenje in razumevanje. Pri tovrstnem pristopu zdravniki radi priskrbijo informacije, za katere se jih prosi. V primeru, da je odmerek neprimeren, onkolog pa ne priskrbi informacij, ki bi podpirale njegovo odločitev, imata tako medicinska sestra kot farmacevt pravico in obenem tudi dolžnost zavrniti izpolnitev naročila (61).

V naši raziskavi so bili sprejeti vsi farmacevtovi predlogi o spremembi odmerka, razen enega. V tem primeru je bil odmerek prilagojen bolnikovim laboratorijskim izvidom, kar pa ni bilo navedeno na naročilnici. Nenamerno neusklajen odmerek protitumornega zdravila ima lahko posledice velikih razsežnosti. Prenizek odmerek lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja, previsok odmerek pa lahko povzroči toksične učinke. Dejstvo, da

so zdravniki sprejeli večino farmacevtovih predlogov o spremembi odmerka, utemeljuje potrebo po ponovnem izračunu odmerka s strani farmacevta.

#### **4.5 INTERVENCIJE, IZVEDENE PRI SKLOPU PODATKOV »Infuzijska raztopina«**

V 2. obdobju nismo zabeležili nobenega neskladja pri 5. sklopu podatkov naročilnice. Od leta 2013 je v veljavi dogovor, da farmacevti pri ugotovljenem neskladju v 5. sklopu podatkov ne kontaktirajo zdravnika, pač pa neskladje ustrezno popravijo v skladu z zbirko »Navodila za izračunavanje odmerkov in preglednice izračunanih odmerkov nevarnih zdravil«.

#### **4.6 OSTALE INTERVENCIJE**

Poleg intervencij, katerih namen je odpraviti ugotovljena neskladja pri predpisu i.v. KT, smo zabeležili tudi druge intervencije, ki so jih izvedli farmacevti, kot na primer:

- pregled odmerka peroralnega zdravila kapecitabina. Primer: na naročilnici je bil naveden odmerek kapecitabina 2500 mg na 24 h, ki je sicer ustrezen. Farmacevt je sporočil, da je potrebno bolnika opozoriti, da je potrebno kapecitabin jemati v dveh odmerkih dnevno, to se pravi 1250 mg na 12 h.
- svetovanje pri izbiri primernih datumov za aplikacijo posameznih zdravil pri režimu »XELIRI in panitumumab«. Ta naročilnica je bila v naši raziskavi zabeležena kot skladna, saj je bila kot taka sprejeta na oddelek PCT, farmacevtovo posredovanje pa je pravzaprav vplivalo na skladnost naročilnice, še preden je bila le-ta poslana na oddelek PCT.
- preklic datumov v računalniškem programu za pripravo KT, predpisanih s predhodno naročilnico.
- poizvedovanje o manjkajočem datumu cikla, ko sta bila pri predpisanem režimu »XELIRI in cetuksimab« za aplikacijo cetuksimaba predpisana le dva datuma, medtem ko datum za 3. odmerek ni bil predpisan. Zdravnik je potrdil, da bolnik ne bo prejel zadnjega odmerka cikla, ni pa podal razloga.
- intervencija, ki je bila izvedena kljub popolnoma skladni naročilnici. Bevacizumab je bil predpisan v 14-dnevnem odmernem intervalu, kar ustreza režimu predpisovanja. Ker pa se je temu bolniku bevacizumab predhodno apliciral v 21-dnevnem odmernem intervalu,

je zdravnik po intervenciji farmacevta napisal novo naročilnico, ki je ustrezala 21-dnevnu odmernemu intervalu.

- izpolnjevanje pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic. Neizpolnjen 1. sklop podatkov namreč onemogoča pregled skladnosti predpisanih odmerkov, prav tako pa onemogoča tudi vnos naročila v računalniški program za pripravo zdravil na oddelku PCT. Le-ta namreč za potrditev sprejetega naročila zahteva vnos bolnikove telesne teže in višine. Da se omogoči vnos naročila, je potrebno bodisi kontaktirati GOA in pridobiti manjkajoče podatke, bodisi v računalniškem programu pridobiti bolnikove podatke, ki so bili navedeni na predhodni naročilnici. Bolnikova telesna teža in posledično tudi BSA se lahko med posameznimi obiski ambulate razlikujeta, saj se zaradi stanj kot so kaheksija, anoreksija in ascites telesna teža bolnikov z rakom lahko hitro spremeni. Navajanje najnovejših meritev na naročilnico je ravno zato izrednega pomena za zagotovitev nemotenega pregleda naročilnice ter priprave ustreznega odmerka zdravila za bolnika. Zaradi omejitev retrospektivne študije dopuščamo možnost, da nismo zabeležili vseh tovrstnih intervencij, saj je lahko farmacevt pridobljene podatke vnesel neposredno v računalniški program, na samo naročilnico pa intervencije ni zabeležil.

#### **4.7 VSE INTERVENCIJE**

Pri naši raziskavi smo zabeležili skupno 60 intervencij pri 177 sprejetih naročilih za KT; delež intervencij na naročilnico KT tako znaša 33,9 %. Raziskava, izvedena v Bolnišnici Golnik, je poročala o primerljivem deležu intervencij, ki so se nanašale na protitumorna zdravila, in sicer 30,8 % (50). Raziskava poroča o 4 % deležu intervencij glede odmerka protitumornega zdravila na naročilnico, pri naši raziskavi pa je znašal ta delež 6,2 %. Omenjena raziskava je dodatno zabeležila tudi nezanemarljivo število intervencij, pri katerih je bilo potrebno odmerek zdravila prilagoditi glede na krvno sliko, ledvično ali jetrno funkcijo. Zato sklepamo, da bi tudi naša raziskava zabeležila večje število intervencij glede odmerka, v kolikor bi farmacevti na oddelku PCT imeli dostop do bolnišnične dokumentacije bolnikov oziroma njihovih laboratorijskih izvidov. Skupno 53,5 % vseh intervencij v omenjeni raziskavi se je nanašalo na antiemetike in drugo podporno terapijo, zato sklepamo, da bi bilo tudi v našem kliničnem okolju smotno vključiti farmacevta v pregled podporne terapije.

V naši raziskavi je bilo največ intervencij izvedenih zaradi neskladnega datuma za aplikacijo KT, medtem ko o tovrstnih intervencijah omenjena študija ni poročala. V naši



raziskavi »Datumiz« v intervencijah pogosto niso bili odpravljeni, iz česar sklepamo, da so bili pogosto namerno prilagojeni zaradi prostorskih in časovnih omejitev ambulantnega okolja.

Iz rezultatov neskladij iz obeh obdobj je razvidno, da se je zmanjšal delež pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic, zmanjšalo se je tudi število neskladij v vseh sklopih naročilnice. Predvsem je pomembno, da je prišlo do izboljšav, kar zadeva neskladja odmernih intervalov in odmerkov.

Zdravljenje onkoloških bolnikov zahteva dobro sodelovanje multidisciplinarnega tima zdravstvenih delavcev. Njihov skupni namen je načrtovanje, vpeljava in nadzorovanje zdravljenja, ki bo privedlo do specifičnega kliničnega izida. Natančnost in doslednost pri izpolnjevanju naročilnice z razvidnim potekom zdravljenja, izbranim režimom, odmerki ter razlogi za njihovo morebitno prilagoditev omogočata razumevanje zdravnikovih preteklih odločitev o bolnikovem zdravljenju. S tem je zagotovljeno ustrezno zdravljenje tudi kadar mora zdravljenje predpisati zdravnik, ki bolnika ni zdravil v preteklosti. Farmacevtova vloga v multidisciplinarnem timu je poskrbeti za varno in učinkovito uporabo zdravil. Da pa lahko to zagotovi, mora pred samo pripravo in izdajo zdravila preveriti naročilo za KT in z zdravnikom uskladiti morebitna ugotovljena neskladja. Namen ponovnega pregleda naročilnice za KT s strani farmacevta je zagotovitev, da so vsa odstopanja izvedena namerno, in uskladitev morebitnih nenamernih odstopanj. Zdravljenje onkoloških bolnikov zahteva prilagajanje zdravljenja posameznemu bolniku. Namerna odstopanja od priporočil so lahko potrebna za varno in učinkovito zdravljenje. Vsako nenamerno odstopanje v predpisu KT lahko resno ogrozi bolnikovo varnost, zato je potrebno nenamerna odstopanja od priporočil prepoznati in preprečevati. Farmacevti trenutno v svoji vlogi lahko ocenijo, ali je predpis KT skladen z režimom, ne morejo pa oceniti primernosti zdravljenja za bolnika. Ustreznost zdravljenja lahko oceni le zdravnik na podlagi kliničnega pregleda (62). Visoko število in širok spekter različnih tipov intervencij, ki smo jih ugotovili pri raziskavi, nedvomno potrjuje potrebo po aktivni vključitvi farmacevtov v proces zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov. Nedavno izvedena raziskava je potrdila, da intervencije, izvedene s strani farmacevtov, ne le zmanjšajo število napak pri zdravljenju, temveč z izboljšanjem učinkovitosti zdravljenja posledično izboljšajo tudi klinični izid zdravljenja onkoloških bolnikov (63). Priporočila za preprečevanje napak pri zdravljenju s KT priporočajo še mnogo bolj obširno vpletenost farmacevtov v zdravljenje onkoloških bolnikov, kot na

primer zagotavljanje najnovejših podatkov o protitumornih zdravilih vsem zdravstvenim delavcem, sodelovanje pri razvoju programov za elektronsko predpisovanje zdravil, izobraževanje in svetovanje bolnikom in njihovim svojcem ter spodbujanje bolnikov k sodelovanju pri zdravljenju (60).

## **6 OMEJITVE KLINIČNE RAZISKAVE**

Naša glavna ovira je bila omejenost na podatke, navedene na naročilnicah za KT. Na pilotnem nivoju smo poskusili v raziskavo vključiti pregled bolnikove zdravstvene dokumentacije, pri čemer bi spremljali tudi laboratorijske izvide. Ugotovili smo, da laboratorijski izvidi pogosto niso shranjeni v dokumentaciji, zato nam tudi pregled zdravstvene dokumentacije ne bi vedno omogočil dostopa do njih in s tem analize morebitno prilagojenih odmerkov glede na izvide oziroma stanje bolnika. Odločili smo se, da se v raziskavi osredotočimo zgolj na naročilnice, tako pa ni bilo mogoče ločiti med namernimi in nenamernimi neskladji.

V primerih, ko z naročilnice ni bilo moč sklepati o izvedeni intervenciji, smo se posvetovali s farmacevti z oddelka PCT, pri čemer pa smo se morali zanesti na njihovo oceno in interpretacijo intervencije. Dopuščamo tudi možnost, da nismo zabeležili vseh izvedenih intervencij, v kolikor kakšna izmed njih ni bila zabeležena na naročilnicah. Zaradi naštetih pomanjkljivosti raziskave ni bilo možno zagotoviti popolne objektivnosti, kar bi lahko v prihodnosti izboljšali s sprotnim in sistematičnim beleženjem vzrokov, poteka in izidov intervencij, kar bi predstavljalo dodatno zadolžitev farmacevtov na oddelku PCT. Kljub pomanjkljivostim smo v danih pogojih skušali zagotoviti kar najboljšo objektivnost raziskave.

## SKLEPI IN PRIPOROČILA

Opravili smo retrospektivno raziskavo predpisovanja KT za i.v. aplikacijo za bolnike v Gastro-onkološki ambulanti Kliničnega oddelka za gastroenterologijo Univerzitetnega Kliničnega Centra Ljubljana. Pregledali smo naročilnice za pripravo i.v. KT, sprejete na oddelku PCT, v dveh obdobjih štirih mesecev od septembra do decembra leta 2012 in leta 2013. Spremljali smo pomanjkljivost izpolnjevanja naročilnic, neskladja, prisotna na naročilnicah, ter intervencije, s katerimi so farmacevti odpravljali neskladja.

Prišli smo do naslednjih sklepov:

1. V obeh obravnavanih obdobjih je bil visok delež naročilnic pomanjkljivo izpolnjen. Pomanjkljivo izpolnjevanje naročilnic s strani zdravnika zahteva naknadno izpolnjevanje s strani farmacevta in s tem po nepotrebnem podaljša čas, potreben za sprejem in pregled naročila, zato farmacevti stremijo k celovitemu izpolnjevanju naročilnic.
2. Neskladja pri izračunu BSA so se pojavljala v obeh obdobjih v enaki meri, zato sklepamo na nekonsistentno uporabo metod za določanje le-te.
3. V obeh obravnavanih obdobjih smo zabeležili zdravljenje z režimi, ki se ne nahajajo v smernicah za zdravljenje. Ker teh režimov ne podpirajo dokazi o učinkovitosti, menimo, da se je v prihodnje potrebno pri zdravljenju osredotočiti na režime, ki jih priporočajo smernice, saj je bila njihova učinkovitost ustrezno preučena in dokazana.
4. V obeh obravnavanih obdobjih smo zabeležili neskladnost predpisanih datumov z odmernimi intervali, ki jih predpisujejo sprejeti režimi. V 2. obdobju je bilo teh neskladij manj kot v 1. obdobju. Menimo, da se morajo prilagoditve datumov izvajati na način, naveden v smernicah oziroma priporočilih.
5. Predvsem v 1. obdobju smo zabeležili veliko neskladnost predpisanih odmerkov glede na odmerjanja, ki jih predpisujejo sprejeti režimi KT. Za zagotavljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja raka se je potrebno dosledno držati odmerjanj, ki jih predpisujejo sprejeti režimi KT v smernicah za zdravljenje.
6. Na osnovi rezultatov raziskave ocenjujemo, da skladnost predpisovanja KT s sprejetimi režimi KT, ki jih priporočajo smernice za zdravljenje, ni na zadovoljivi ravni.
7. Vključitev kliničnega farmacevta v zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov je izboljšala skladnost predpisovanja KT, kar se kaže v nižjem deležu neskladnih naročilnic v

2. obdobju. Pri tem je imel pomembno vlogo tudi nastanek Zbirke režimov KT, ki je bila izdelana na oddelku PCT v sodelovanju z zdravniki in posredovana v GOA v pomoč pri predpisovanju KT.

8. Intervencije, izvedene v 2. obdobju s strani farmacevtov, so v največji meri vplivale na število neskladnih odmerkov zdravil, manj pa na neskladne datume in neskladnost predpisanih režimov zdravljenja. Visoko število in širok spekter različnih tipov intervencij, ki smo jih ugotovili pri raziskavi, potrjuje potrebo po aktivni vključitvi farmacevtov v proces zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov.

Da bi se kakovost in varnost zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov še dodatno izboljšala, predlagamo naslednje ukrepe:

- poenotenje formule za izračun BSA pri vseh članih zdravstvenega tima, saj s tem zagotovimo konsistentnost izračuna BSA in tudi manjše število neskladij v 1. sklopu podatkov na naročilnici za pripravo KT;
- vključitev sklopa za vnos bolnikovih laboratorijskih podatkov na naročilnico za pripravo KT ali pa uvedba računalniškega dostopa do tovrstnih podatkov, kar bo farmacevtom na oddelku PCT omogočilo celovit vpogled v potek bolnikovega zdravljenja in razloge za morebitne prilagoditve odmerkov;
- vključitev farmacevta v pregled predpisa peroralne KT;
- vključitev farmacevta v pregled predpisa podpornega zdravljenja;
- vpeljava farmakoterapijskega pregleda bolnikove kronične terapije ter morebitnih interakcij s KT ob prvem sprejemu na GOA;
- vpeljava svetovanja bolniku o preprečevanju in lajšanju neželenih učinkov KT;
- vpeljava računalniškega sistema za predpisovanje KT, saj le-ti zmanjšajo delež nepopolno poslanih naročil, zmanjšajo pojavnost vseh vrst napak pri predpisovanju in posledično izboljšajo varnost KT;
- spremljanje kumulativnega odmerka epirubicina pri bolnikih, saj z večanjem kumulativnega odmerka epirubicina narašča tveganje za nastanek kardiomiopatije. Pri tem je potrebno upoštevati tudi morebitno predhodno zdravljenje z drugimi učinkovinami iz skupine antraciklinov.

## LITERATURA

1. World Health Organization. dostopano januar 2014; dostopno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
2. Onkološki inštitut Ljubljana, Rak v Sloveniji 2009, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, Ljubljana, 2013.
3. A & C Black, Dictionary of Medical Terms. 2004, A & C Black: London.
4. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology Vol. 9. Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011, 312-315.
5. Slovenski podatki o incidenci in umrljivosti za leto 2013. dostopano januar 2014; dostopno na: [www.slora.si](http://www.slora.si).
6. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, Kolorektalni rak, Interna medicina, Vol. 3. Littera picta, Ljubljana, 2005, 601-606.
7. Ocvirk J, ASCO 2008 – Tumorji prebavil in melanom. Onkologija 2008; XII(2): 138-139.
8. Shalan N, Hoff PM, The Role of EGFR Inhibition in Colorectal Cancer, Colorectal Cancer, Humana Press, 2007, 99-118.
9. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, Maligni tumorji želodca, Interna medicina, Littera picta, Ljubljana, 2005, 556-559.
10. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, Rak na trebušni slinavki, Interna medicina, Littera picta, Ljubljana, 2005, 628-631.
11. Onkološki inštitut. dostopano december 2013; dostopno na: <http://www.onko-i.si/>.
12. Trotovšek B, Sojar V, Stanisavljevič D, Tomažič A, Rak žolčnika. Zdrav Vest 2003; 72(Supl. I.): 37-9.
13. Moltara M E, Ocvirk J, Nevroendokrini tumorji prebavil. Onkologija 2011; XV: 88-92.

14. Obreza A, Sintezne zdravilne učinkovine v onkologiji. Farm Vestn 2009; 60: 48-60.
15. 5-fluorouracil Ebewe, SPC, Ebewe, odobreno julij 2011, datum zadnje revizije 11.6.2010.
16. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF., Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P, Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001; 19(21): 4097-106.
17. Xeloda ®, (kapecitabin), SPC, Roche, odobreno februar 2012, datum zadnje revizije 21.6.2011.
18. Gemzar (gemcitabin), SPC, Eli Lilly, odobreno marec 2008, datum zadnje revizije 29.7.2011.
19. Cisplatin Accord, SPC, Accord, odobreno september 2010, datum zadnje revizije 3.6.2010.
20. Eloxatin (oksaliplatin), SPC, Sanofi-Aventis, odobreno november 2009, datum zadnje revizije 27.5.2011.
21. Campto (irinotekan), SPC, Pfizer, odobreno februar 2010, datum zadnje revizije 27.5.2013.
22. Epirubicin Ebewe, SPC, Ebewe Pharma, odobreno januar 2010, datum zadnje revizije 10.10.2008.
23. Bernot M, Preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje ekstravazacije citostatikov. Onkologija 2011; XV(1): 47-51.
24. Eposin (etopozid), SPC, Pharmachemie, odobreno maj 2011, datum zadnje revizije 12.3.2010.
25. Kos J, Biološka zdravila pri raku. Farm Vestn 2009; 60: 61-66.
26. Erbitux (cetuximab), SPC, Merck, odobreno junij 2004.

27. Vectibix (panitumumab), SPC, Amgen, odobreno december 2007, datum zadnje revizije 26.05.2011.
28. Avastin (bevacizumab), SPC, Roche, odobreno januar 2005, datum zadnje revizije januar 2010.
29. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS, Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 246-50.
30. Zori Comba A, Blajman C, Richardet E, Bella S, Vilanova M, Coppola F, Van Kooten M, Rodger J, Giglio R, Balbiani L, Perazzo F, Montiel M, Chacon M, Pujol F, Mickiewicz E, Cazap E, Recondo G, Lastiri F, Simon J, Wasserman E, Schmilovich A., A randomised phase II study of oxaliplatin alone versus oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in previously untreated metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(8): 1006-13.
31. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 301-8.
32. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Colon Cancer. Version 2.2014 dostopano februar 2014; dostopno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
33. British Columbia Cancer Agency. Treatment options by stage based on current evidence. dostopano junij 2014; dostopno na: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gastrointestinal/05.Colon/5.6+Treatment+Options+by+Stage+Based+on+Current+Evidence.htm>.
34. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Gastric cancer. Version 2.2013 dostopano februar 2014; dostopno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
35. Evans TR, Loftis FJ, Mansi JL, Glees JP, Dalglish AG, Knight MJ., A phase II study of continuous-infusion 5-fluorouracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73(10): 1260-4.

36. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2013 dostopano februar 2014; dostopno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
37. Afchain P, Chibaudel B, Lledo G, Selle F, Bengrine-Lefevre L, Nguyen S, Paitel JF, Mineur L, Artru P, Andre T, Louvet C., First-line simplified GEMOX (S-GemOx) versus classical GEMOX in metastatic pancreatic cancer (MPA): results of a GERCOR randomized phase II study. Bull Cancer 2009; 96(5): E18-22.
38. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A., Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3509-16.
39. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP, Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009; 27(33): 5513-8.
40. Eckel F, Brunner T, Jelic S, Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2011; 22(Supplement 6 ).
41. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C, Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 2004; 15(9): 1339-43.
42. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine Tumors. 2014 dostopano junij 2014; dostopno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#neuroendocrine](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#neuroendocrine).
43. Institute for safe medication practices. ISMP's list of high-alert medications. dostopano januar 2014; dostopno na: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>.



44. British Columbia Cancer Agency, Clinical Pharmacy Guide: Chemotherapy Assessment and Review. 2013.
45. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Von Worley A, Usmani GN, Baer D, Gurwitz JH, Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 891-6.
46. Dumasia L, Harris E, Drelichman A, Quality performance improvement with the implementation of standard chemotherapy order forms. *J Oncol Pract* 2006; 2(3): 104-7.
47. Slama C, Jerome J, Jacquot C, Bonan B, Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. *Pharm World Sci* 2005; 27(4): 339-43.
48. Huertas Fernandez MJ, Baena-Canada JM, Martinez Bautista MJ, Arriola Arellano E, Garcia MV, Impact of computerized chemotherapy prescriptions on the prevention of medication errors. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(11): 821-825.
49. Elsaid K, Truong T, Monckeberg M, McCarthy H, Butera J, Collins C, Impact of electronic chemotherapy order forms on prescribing errors at an urban medical center: results from an interrupted time-series analysis. *Int J Qual Health Care* 2013; 25(6): 656-63.
50. Knez L, Jošt M, Toni J, Triller N, Čufer T, Uvajanje novih farmacevtskih storitev ob prehodu na centralizirano pripravo protitumorskih zdravil. *Zdrav Var* 2011; 50: 12-23.
51. Klinični oddelek za gastroenterologijo. dostopano januar 2014; dostopno na: [http://www.kclj.si/klinicni\\_oddelek\\_za\\_gastroenterologijo](http://www.kclj.si/klinicni_oddelek_za_gastroenterologijo).
52. Douillard JY., Bennouna J, Senellart H, Is XELOX equivalent to FOLFOX or other continuous-infusion 5-fluorouracil chemotherapy in metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7(3): 206-11.
53. BCCA Protocol Summary for Palliative Combination Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer Using Oxaliplatin, Bevacizumab and Capecitabine. dostopano januar 2014; dostopno na: [www.bccancer.bc.ca/legal.htm](http://www.bccancer.bc.ca/legal.htm).
54. Leone F, Artale S, Marino D, Cagnazzo C, Cascinu S, Pinto C, Fornarini G, Tampellini M, Di Fabio F, Sartore-Bianchi A, De Carlis L, Pugliese R, Capussotti L, Gioeni L, Siena S, Aglietta M., Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin

and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases. The MetaPan study. *Cancer* 2013; 119(19): 3429-35.

55. Carrato A, Gomez A, Escudero P, Chaves M, Rivera F, Marcuello E., Gonzalez E, Gravalos C, Constenla M, Manzano JL, Losa F, Maurel J, Duenas R, Massuti B, Gallego J, Aparicio J, Anton A, Aranda E, Panitumumab and irinotecan every 3 weeks is an active and convenient regimen for second-line treatment of patients with wild-type K-RAS metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(9): 705-11.

56. Stephenson JJ, Gregory C, Burris H, Larson T, Verma U, Cohn A, Crawford J, Cohen RB, Martin J, Lum P, Yang X, Amado RG, An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8(1): 29-37.

57. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass H. G, Dietzfelbinger H, Oruzio D, Klein S, Zellmann K, Decker T, Schulze M, Abenhardt W, Puchtler G, Kappauf H, Mittermuller J, Haberl C, Schalhorn A, Jung A, Stintzing S, Heinemann V, Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104--a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1050-8.

58. Zhu X, Leaw J, Gu W, Qian Y, Du H, Wang B, Hong X, Yin J., Phase II clinical trial of advanced and metastatic gastric cancer based on continuous infusion of 5-fluorouracil combined with epirubicin and oxaliplatin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134(9): 929-36.

59. SPC Vepesid (etopozid), SPC, Bristol-Myers, odobreno maj 1994, datum zadnje revizije 22.11.2012.

60. American Society of Health-System Pharmacists, ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 1648-68.

61. Attilio RM, Caring Enough to Understand: the Road to Oncology Medication Error Prevention. *Hospital Pharmacy*; 31(1): 17-26.

62. Knez L, Vloga kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov v Univerzitetni kliniki Golnik, Lekarniška zbornica Slovenije, specialistična naloga. Ljubljana, 2014.
63. Alsoud NA, Effects of Clinical Pharmacist Interventions on Clinical Outcomes in Oncology Practice. Res. J. Medicine & Med. Sci. 2010; 5(2): 133-141.

## PRILOGA

### PRILOGA 1: Kemoterapijski režimi

Preglednica I: Režim »MAYO«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| LV                   | i.v. infuzija    | 20 mg/m <sup>2</sup>  | 1. – 5. dan    | 28 do 35 dni   |
| 5-FU                 | i.v. infuzija    | 425 mg/m <sup>2</sup> | 1. – 5. dan    | 28 do 35 dni   |

Preglednica II: Režim »MAYO in oksaliplatin«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| oksaliplatin         | i.v. infuzija    | 85 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| LV                   | i.v. infuzija    | 20 mg/m <sup>2</sup>  | 1. – 5. dan    | 28 dni         |
| 5-FU                 | i.v. infuzija    | 425 mg/m <sup>2</sup> | 1. – 5. dan    | 28 dni         |

Preglednica III: Režim »FOLFOX«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije                     | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| oksaliplatin         | i.v. infuzija                        | 85 mg/m <sup>2</sup>   | 1. dan         | 14 dni         |
| LV                   | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| 5-FU                 | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| 5-FU                 | i.v. kontinuirana infuzija (46-48 h) | 2400 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica IV: Režim »FOLFIRI«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije                     | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| irinotekan           | i.v. infuzija                        | 180 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| LV                   | i.v. infuzija                        | 200 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| 5-FU                 | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| 5-FU                 | i.v. kontinuirana infuzija (46-48 h) | 2400 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica V: Režim »FOLFOX in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije                     | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija                        | 5 mg/kg                | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija                        | 85 mg/m <sup>2</sup>   | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>LV</b>            | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. kontinuirana infuzija (46-48 h) | 2400 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica VI: Režim »FOLFIRI in cetuksimab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije                     | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| <b>cetuksimab</b>    | i.v. infuzija                        | 500 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija                        | 180 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>LV</b>            | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. kontinuirana infuzija (46-48 h) | 2400 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica VII: Režim »FOLFIRI in panitumumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije                     | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| <b>panitumumab</b>   | i.v. infuzija                        | 6 mg/kg                | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija                        | 180 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>LV</b>            | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. kontinuirana infuzija (46-48 h) | 2400 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica VIII: Režim »FOLFIRI in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije                     | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija                        | 5 mg/kg                | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija                        | 180 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>LV</b>            | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. infuzija                        | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. kontinuirana infuzija (46-48 h) | 2400 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica IX: Režim »XELIRI«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|----------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 800 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija    | 200 mg/m <sup>2</sup>                  | 1. dan         | 21 dni         |

Preglednica X: Režim »XELOX«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                              | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 1000 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 130 mg/m <sup>2</sup>                   | 1. dan         | 21 dni         |

Preglednica XI: Režim »XELOX in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                              | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 1000 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 130 mg/m <sup>2</sup>                   | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija    | 7,5 mg/kg                               | 1. dan         | 21 dni         |

Preglednica XII: Režim »XELIRI in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|----------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 800 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija    | 200 mg/m <sup>2</sup>                  | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija    | 7,5 mg/kg                              | 1. dan         | 21 dni         |

Preglednica XIII: Režim »Kapecitabin in bevacizumab«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                    | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>kapecitabin</b>   | p.o.             | 850 - 1250 mg/m <sup>2</sup> , dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |
| <b>bevacizumab</b>   | i.v. infuzija    | 7,5 mg/kg                                     | 1. dan         | 21 dni         |

Preglednica XIV: Režim »Cetuksimab in irinotekan«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                                      | Dan aplikacije          | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>cetuksimab</b>    | i.v. infuzija    | Prvi odmerek 400 mg/m <sup>2</sup> , nato 250 mg/m <sup>2</sup> | 1., 8. in 15. dan cikla | 21 dni         |
| <b>irinotekan</b>    | i.v. infuzija    | 300 - 350 mg/m <sup>2</sup>                                     | 1. dan cikla            | 21 dni         |

Preglednica XV: Režim »EOF«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije           | Odmerjanje            | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| <b>epirubicin</b>    | i.v. infuzija              | 50 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija              | 130 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>5-FU</b>          | i.v. kontinuirana infuzija | 200 mg/m <sup>2</sup> | 1. - 21. dan   | 21 dni         |

Preglednica XVI: Režim »EOX«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>epirubicin</b>    | i.v. infuzija    | 50 mg/m <sup>2</sup>                      | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 130 mg/m <sup>2</sup>                     | 1. dan         | 21 dni         |
| <b>kapecitabin</b>   | p.o              | 625 mg/m <sup>2</sup> ,<br>dvakrat dnevno | 1. – 14. dan   | 21 dni         |

Preglednica XVII: Režim »Gemcitabin«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje             | Dan aplikacije    | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|------------------------|-------------------|----------------|
| <b>gemcitabin</b>    | i.v. infuzija    | 1000 mg/m <sup>2</sup> | 1., 8. in 15. dan | 28 dni         |

Preglednica XVIII: Režim »GEMOX«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|
| <b>gemcitabin</b>    | i.v. infuzija    | 1000 mg/m <sup>2</sup> | 1. dan         | 14 dni         |
| <b>oksaliplatin</b>  | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup>  | 1. dan         | 14 dni         |

Preglednica XIX: Režim »Gemcitabin in kapecitabin«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje                                | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>gemcitabin</b>    | i.v. infuzija    | 1000 mg/m <sup>2</sup>                    | 1. in 8. dan   | 21 dni         |
| <b>kapecitabin</b>   | p.o              | 650 mg/m <sup>2</sup> ,<br>dvakrat dnevno | 1. - 15. dan   | 21 dni         |

Preglednica XX: Režim »Gemcitabin in cisplatin«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje             | Dan aplikacije | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------|
| <b>gemcitabin</b>    | i.v. infuzija    | 1000 mg/m <sup>2</sup> | 1. in 8. dan   | 21 dni         |
| <b>cisplatin</b>     | i.v. infuzija    | 25 mg/m <sup>2</sup>   | 1. in 8. dan   | 21 dni         |



Preglednica XXI: Režim »Etopozid in cisplatin«

| Zdravilna učinkovina | Način aplikacije | Odmerjanje            | Dan aplikacije   | Trajanje cikla |
|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------|
| <b>etopozid</b>      | i.v. infuzija    | 100 mg/m <sup>2</sup> | 1., 2. in 3. dan | 28 dni         |
| <b>cisplatin</b>     | i.v. infuzija    | 45 mg/m <sup>2</sup>  | 2. in 3. dan     | 28 dni         |

## PRILOGA 2: Naročilnica za pripravo nevarnih zdravil

NAROČILNICA ZA PRIPRAVO  
NEVARNIH ZDRAVIL

Lekarna  
Oddelek za pripravo  
citostatične terapije

univerzitetni  
klinični  
center  
ljubljana



**NAROČILNICA ŠT.:** \_\_\_\_\_

ZA PRIPRAVO NEVARNIH ZDRAVIL

NAROČNIK:

Klinika: \_\_\_\_\_

Telefonska št. kontak. osebe: \_\_\_\_\_

Oddelek: \_\_\_\_\_

Ambulanta: \_\_\_\_\_

PODATKI O BOLNIKU:

Priimek in ime: \_\_\_\_\_

Diagnoza: \_\_\_\_\_

Datum rojstva: \_\_\_\_\_

Tel.masa: \_\_\_\_\_

Sprejemna številka: \_\_\_\_\_

Tel.višina: \_\_\_\_\_

KZZ št.: \_\_\_\_\_

Tel. površina: \_\_\_\_\_

ZAHTEVKE:

Dnevi terapije (zdravilo na dan th.): \_\_\_\_\_

Protokol terapije:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

HEMA TERAPIJE:

| Zdravilo | Odmerek<br>(mg) | Prilag.<br>odm. (%) | Infuzijska raztopina<br>(ml) | Način<br>aplikacije | Datum in Ura<br>aplikacije |
|----------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|
|          |                 |                     |                              |                     |                            |
|          |                 |                     |                              |                     |                            |
|          |                 |                     |                              |                     |                            |
|          |                 |                     |                              |                     |                            |

Datum in ura naročila: \_\_\_\_\_

Ime in priimek zdravnika: \_\_\_\_\_

**OPOMBE in OPOZORILA:**

Podpis zdravnika: \_\_\_\_\_

Podpis farmacevta: \_\_\_\_\_

Podpis odgovor. osebe za aplik.: \_\_\_\_\_

Veljavno od: september 2013

Veljavno do: sprememb