

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KRISTINA HOMEČ

**OCENA POJAVNOSTI IN PREGLED UKREPOV OB
HEMATOLOŠKIH NEŽELENIH UČINKIH PRI GASTRO-
ONKOLOŠKIH BOLNIKI, ZDRAVLJENIH Z INTRAVENSKO
KEMOTERAPIJO V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM
CENTRU LJUBLJANA**

**ASSESSMENT OF INCIDENCE AND MANAGEMENT OF
HAEMATOLOGIC TOXICITY IN GASTROINTESTINAL
CANCER PATIENTS RECEIVING INTRAVENOUS
CHEMOTHERAPY AT THE UNIVERSITY CLINIC
LJUBLJANA**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2015

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v UKC Ljubljana – Klinični oddelek za gastroenterologijo in Lekarna (Oddelek za klinično farmacijo) pod somentorstvom Mateja Dobravca Verbiča, mag. farm. spec.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., za mentorstvo in svetovanje pri diplomskem delu. Prav tako se zahvaljujem somentorju Mateju Dobravcu Verbiču, mag. farm. specialistu klinične farmacije, za pomoč in usmerjanje ter vse koristne napotke tako pri praktičnem delu diplomske naloge kot pri izdelavi diplomske naloge. Poleg tega se zahvaljujem predstojniku Kliničnega oddelka za gastroenterologijo v UKC Ljubljana prof. dr. Borutu Štabucu, dr. med. specialistu internistu gastroenterologu, za omogočanje dostopa do potrebnih podatkov.

Posebna zahvala gre tudi družini in prijateljem za vso podporo in spodbudo tekom študija.

Izjava

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

Kristina Homec

Ljubljana, oktober 2015

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

ABSTRACT.....	II
SEZNAM TUJK.....	III
SEZNAM KRATIC.....	V
1. UVOD	1
1.1. Definicija bolezni rak.....	1
1.2. Zdravljenje rakavih bolezni.....	2
1.2.1. Kirurško zdravljenje raka.....	2
1.2.2. Zdravljenje raka z obsevanjem (radioterapija).....	2
1.2.3. Sistemsko zdravljenje raka.....	3
1.2.3.1. Kemoterapija.....	3
1.2.3.2. Hormonsko zdravljenje.....	4
1.2.3.3. Tarčna zdravila.....	5
1.2.3.4. Imunoterapija.....	6
1.2.4. Aplikacija protitumornih učinkovin.....	6
1.3. Rak prebavil.....	6
1.3.1. Rak požiralnika.....	7
1.3.2. Rak želodca.....	7
1.3.3. Rak trebušne slinavke.....	7
1.3.4. Rak tankega črevesa.....	7
1.3.5. Rak debelega črevesja in danke.....	8
1.3.6. Rak analnega kanala.....	8
1.3.7. Rak žolčnika in žolčnih vodov.....	8
1.3.8. Rak jeter.....	8
1.4. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka.....	9
1.4.1. Najpogostejši neželeni učinki citostatikov.....	9
1.4.2. Najpogostejši neželeni učinki hormonskega zdravljenja, tarčnih zdravil in imunoterapije.....	11
1.5. Hematološki neželeni učinki.....	11
1.5.1. Nastanek krvnih celic in njihova vloga.....	11
1.5.2. Posamezni hematološki neželeni učinki.....	13
1.5.2.1. Levkopenija in nevtropenija.....	13
1.5.2.2. Trombocitopenija.....	13

1.5.2.3.	Anemija	13
1.5.3.	Vzroki nastanka hematoloških neželenih učinkov	14
1.5.4.	Preprečevanje hematoloških neželenih učinkov.....	14
1.5.4.1.	Prilagoditev odmerka citostatika	14
1.5.4.2.	Zamik terapije	15
1.5.4.3.	Hematopoetski rastni dejavniki	15
1.5.4.4.	Aplikacija antibiotikov	16
1.5.4.5.	Transfuzija eritrocitov in trombocitov.....	16
1.6.	Podobne raziskave.....	16
2.	NAMEN IN CILJI NALOGE	19
3.	METODE DELA.....	20
3.1.	Opredelitev hematoloških neželenih učinkov	20
3.2.	Zbiranje podatkov	21
3.2.1.	Osnovni podatki o vključenih bolnikih	22
3.2.2.	Režimi zdravljenja.....	22
3.2.3.	Pojavnost hematoloških neželenih učinkov	22
3.2.4.	Prilagoditve zdravljenja ob hematoloških neželenih učinkih	22
3.2.5.	Celovitost podatkov za obravnavo bolnikov s hematološkimi neželenimi učinki v zdravstveni dokumentaciji.....	23
3.3.	Analiza podatkov.....	23
3.3.1.	Osnovni podatki o vključenih bolnikih	23
3.3.2.	Režimi zdravljenja.....	23
3.3.3.	Pojavnost hematoloških neželenih učinkov	24
3.3.4.	Prilagoditve zdravljenja ob hematoloških neželenih učinkih	24
3.3.5.	Celovitost podatkov za obravnavo bolnikov s hematološkimi neželenimi učinki v zdravstveni dokumentaciji.....	27
4.	REZULTATI IN RAZPRAVA	28
4.1.	Osnovni podatki o vključenih bolnikih	29
4.2.	Režimi zdravljenja.....	30
4.2.1.	Prilagoditve režimov zdravljenja.....	31
4.3.	Pojavnost hematoloških neželenih učinkov	32
4.3.1.	Primerjava pojavnosti hematoloških neželenih učinkov s podobnimi raziskavami .	34
4.4.	Prilagoditve zdravljenja ob hematoloških neželenih učinkih.....	34
4.4.1.	Razlogi za prilagoditev zdravljenja.....	35

4.4.2. Potrebe po prilagoditvah zdravljenja pri posameznih bolnikih in aplikacijah kemoterapije	35
4.4.3. Skladnost prilagoditev zdravljenja s smernicami	37
4.5. Celovitost podatkov za obravnavo bolnikov s hematološkimi neželenimi učinki v zdravstveni dokumentaciji.....	40
4.6. Omejitve raziskave	41
4.7. Predlagani ukrepi.....	42
5. SKLEP.....	43
6. LITERATURA.....	45
7. PRILOGE.....	51
7.1. Priloga 1: Seznam tujih priporočil za ravnanje ob pojavu hematoloških neželenih učinkov	51
7.2. Priloga 2: Odobritev Komisije za medicinsko etiko	57

POVZETEK

Ozadje in namen raziskave. Hematološki neželeni učinki (hemNU) so pogosti in resni neželeni učinki zdravljenja s kemoterapijo. Pogost vzrok prilagajanja odmerkov in zamika kemoterapije sta nevtropenija in trombocitopenija. Pravilno ukrepanje ob pojavu hemNU ima zato velik pomen pri doseganju optimalnih izidov zdravljenja. Namen raziskave je pridobiti oceno pojavnosti hemNU in pregled nad obravnavo bolnikov s hemNU, ki so se zdravili z intravensko kemoterapijo v gastro-onkološki ambulanti (GOA) UKC Ljubljana.

Metode. V raziskavo smo vključili 121 bolnikov, zdravljenih v letu 2012. Zbirali smo vrednosti hematoloških parametrov (št. levkocitov, konc. Hb, št. trombocitov in št. nevtrofilcev) pred aplikacijami kemoterapij. Pri bolnikih s pojavom hemNU, ki smo jih definirali kot pojav levkopenije (št. levkocitov $\leq 4,0 \times 10^9/L$), anemije (konc. Hb $\leq 11,0$ g/dL), trombocitopenije (št. trombocitov $\leq 100 \times 10^9/L$) ali nevtropenije (št. nevtrofilcev $\leq 2,0 \times 10^9/L$), smo spremljali prilagajanje odmerkov in zamik terapij in jih primerjali s tujimi priporočili za ravnanje ob pojavu hemNU.

Rezultati. HemNU so se pojavili pri 73 bolnikih (60,3 %). Pri 41 bolnikih (33,9 %) je prišlo do pojava levkopenije, 33 (30,3 %) do nevtropenije, 25 (20,6 %) do trombocitopenije in pri 52 bolnikih (42,9 %) do pojava anemije. Glede na tuja priporočila je bila prilagoditev terapije (nižanje odmerka in/ali zamik terapije) potrebna pri 24 bolnikih (19,8 %) za skupno 64/623 (10,3 %) aplikacij kemoterapij. Nižanje odmerka je bilo predvideno za 18/64 (28,1 %), zamik terapije pa za 58/64 (90,6 %) aplikacij kemoterapij. Premajhno znižanje odmerka smo zabeležili pri 7/18 (38,9 %) aplikacijah kemoterapij. Pri 21/58 (36,2 %) aplikacijah pa ni bilo predvidenega zamika kemoterapije. Skupno smo pri 13/24 (54,2 %) bolnikih opazili neustrezno ukrepanje ob pojavu hemNU.

Zaključek. Pojavnost anemije in trombocitopenije med bolniki, zdravljenimi v GOA, so primerljivi z rezultati podobnih raziskav, pojavnost nevtropenije pa je v našem primeru nižja. Visoko število terapij, ki niso bile prilagojene v skladu s smernicami, nakazuje potrebo po vključitvi kliničnega farmacevta v pregled predpisane kemoterapije skupaj s hematološkimi parametri pred aplikacijo kemoterapije ter po uveljavitvi priporočil za ravnanje ob pojavu hemNU.

ABSTRACT

Background and objective. Haematologic toxicity (HT) is a well known side effect of chemotherapy. Neutropenia and thrombocytopenia are common reasons for dose reductions and treatment delays in chemotherapy treatment. The correct management of chemotherapy-induced HT is essential to achieve optimal treatment outcomes. The aim of the study was to assess the incidence and review the management of HT in ambulatory patients with gastrointestinal cancer receiving intravenous chemotherapy at the ambulatory clinic of the University Medical Centre Ljubljana.

Design. For 121 patients treated in 2012 haematological parameters (white blood cell count, haemoglobin level, platelet count and neutrophil count) which have been measured before the administration of chemotherapy were retrospectively collected. In patients with HT, defined as leukopenia (white blood cell count $\leq 4,0 \times 10^9/L$), anaemia (haemoglobin level $\leq 11,0$ g/dL), thrombocytopenia (platelet count $\leq 100 \times 10^9/L$) or neutropenia (neutrophil count $\leq 2,0 \times 10^9/L$), dose reductions and treatment delays were reviewed and compared to available international guidelines for the management of HT.

Results. HT occurred in 73 (60.3%) patients. 41 (33.9%) patients presented with leukopenia, 33 (27.3%) with neutropenia, 25 (20.6%) with thrombocytopenia and 52 (42.9%) with anaemia. According to international guidelines, treatment adjustments (dose reductions and/or treatment delays) were required in 24 patients (19.8%) and altogether in 64/623 (10.3%) chemotherapy administrations. Dose reductions were required in 18/64 (28.1%) administrations, whereas treatment delays were recommended in 58/64 (90.6%) administrations. Dose reductions were lower than stated in the guidelines in 7/18 (38.9%) chemotherapy administrations; treatment dates were not rescheduled in 21/58 (36.2%) chemotherapy administrations in which treatment delays were required. Overall, treatment adjustments were not suitable in 13/24 (54.2%) patients.

Conclusion. Incidence of anaemia and thrombocytopenia in gastrointestinal cancer patients was comparable, while incidence of neutropenia was lower than in similar previous studies. High number of treatments not adjusted according to the international guidelines demonstrated the necessity for a clinical pharmacist to review chemotherapy prescriptions together with laboratory parameters and to implement hospital guidelines for the management of HT.

SEZNAM TUJK¹

- Alopecija: *izguba las.*
- Anus: *zadnjik, zadnjična odprtina.*
- Apoptoza: *programirana celična smrt. Proces je namenjen odstranjevanju nenormalnih ali odvečnih celic iz telesa.*
- Aromataza: *encim, ki preoblikuje androgene v estrogene, tako da katalizira aromatizacijo obroča A testosterona oziroma androstendiona, pri čemer nastane estradiol oziroma estron.*
- Benigni tumor: *tumor, ki se ne širi na druge dele telesa.*
- Bikonkaven: *vbočen na obeh straneh.*
- Bronhospazem: *zoženje svetline bronhusov zaradi krčenja gladkega mišičja, ki jo povzročajo kemični mediatorji, sproščeni pri preobčutljivostnih reakcijah.*
- Citokini: *majne molekule, ki sodelujejo v prenosu signalov med elementi imunskega sistema.*
- Citostatiki: *snov, ki zavira rast celic v organizmu.*
- Dediferenciacija: *izguba morfoloških, kemičnih in funkcijskih sposobnosti celic.*
- Delitveno vreteno: *struktura iz mikrotubulov, ki nastane med celično delitvijo in omogoča razdelitev podvojenih kromosomov na oba pola celice.*
- Diferenciacija: *razvoj celic s posebno obliko in zgradbo, ki ustreza njihovi funkciji.*
- Endogen: *tisti, ki izvira iz notranjosti organizma ali nastane zaradi notranjih vzrokov.*
- Epigenetski dejavnik: *dejavnik, ki spremeni izražanje genov brez poseganja v strukturo DNK.*
- Fagocitoza: *proces, pri katerem celica požre in prebavi delce trdne snovi (npr. druge celice, mikroorganizme, dele nekrotičnega tkiva, antigensko tuje delce).*
- Fibroza: *razraščanje vezivnega tkiva, navadno kot posledic vnetja.*
- Hematemeza: *bruhanje krvi.*
- Hematopoeza: *tvorba in razvoj raznih tipov krvnih celic.*

¹ VIRI: -Slovenski medicinski slovar: <http://www.termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar>
-NCI Dictionary of Cancer Terms: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?CdrID=45815>

- Interkalacija: *vrinjenje molekule med dve drugi molekuli.*
- Karcinogeneza: *proces pretvorbe zdravih celic v rakave.*
- Koagulacija: *nastanek krvnega strdka, ki se začne z aktivacijo koagulacijskih faktorjev, zaključi pa s prepletom fibrinskih vlaken z zajetimi eritrociti in drugimi celičnimi elementi krvi.*
- Kolon: *del debelega črevesa med slepim črevesom in rektumom.*
- Maligni tumor: *tumor, ki se širi v sosednje tkivo ali druge dele telesa.*
- Megakariocit: *velika celica, ki nastaja v kostnem mozgu, iz katere nastajajo trombociti.*
- Melena: *kri v blatu.*
- Metastaziranje: *širjenje rakavih celic iz enega dela telesa na drugega.*
- Morfologija: *zgradba in oblika.*
- Multipotenten: *imeti sposobnost razvoja v kateri koli tip celic.*
- Mutacija: *sprememba genetskega materiala.*
- Mutageni dejavnik: *dejavnik, ki izzove spremembo genetskega materiala.*
- Onkogen: *gen, ki nastane po mutaciji in sodeluje pri razmnoževanju rakavih celic.*
- Parestezije: *mravljinčenje.*
- Proliferacija: *rast in razmnoževanje celic.*
- Protoonkogeni: *geni, ki sodelujejo pri celičnem razmnoževanju*
- Rektum: *del debelega črevesa med kolonom in analnim kanalom.*
- Septični šok: *vrsta hude sepse. Pri bolniku pride do znižanja krvnega tlaka, ki ga povzroči sepsa in ki se ne izboljša kljub ustreznemu nadomeščanju tekočine. To stanje lahko vodi v večorgansko odpoved.*
- Sindrom dihalne stiske: *nezmožnost dihalnega sistema vzdrževati primerno homeostazo kisika in ogljikovega dioksida v organizmu.*
- Solidni tumorji: *tumorji, ki jih sestavljajo le celice, brez območij, ki vsebujejo tekočine ali ciste.*
- Stent: *kovinska mrežasta opornica, ki se vstavi v zoženo žilo, izvodilo ali drugo votlino, da razširi svetlino.*
- Stoma: *kirurško narejena odprtina na vratu ali trebuhu, ki je povezana s kakšnim votlim organom.*

- Topoizomeraza I: *encim, ki ob celični delitvi prekine eno verigo DNK, premesti neprekinjeno verigo skozi vrzel in zopet spoji prekinjeno verigo.*
- Topoizomeraza II: *encim, ki ob celični delitvi prekine dvojno verigo DNK, premesti neprekinjeno dvojno verigo skozi vrzel in zopet spoji prekinjeno verigo.*
- Tromboza: *strditev krvi v žilah.*

SEZNAM KRATIC

- (m)CRC *(metastatski) rak debelega črevesa in danke (ang. metastatic colorectal carcinoma)*
- 5-FU *5-fluorouracil*
- ACAS *avstralska raziskava anemije pri raku (ang. Australian Cancer Anaemia Survey)*
- BCCA *agencija raka Britanska Kolumbija (ang. British Columbia Cancer Agency)*
- CCO *skrb za raka Ontario (ang. Cancer Care Ontario)*
- CTCAE *skupni kriterij za neželene učinke (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)*
- DNK *deoksiribonukleinska kislina*
- ECAS *evropska raziskava anemije pri raku (ang. European Cancer Anaemia Survey)*
- EGF *epidermalni rastni dejavnik (ang. epidermal growth factor)*
- EGFR1 *receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 1*
- G-CSF *granulocitne kolonije stimulirajoči dejavnik (ang. granulocyte colony stimulating factor)*
- GnRH *gonadoliberin (ang. gonadotropin-releasing hormone)*
- GOA *gastro-onkološka ambulanta*
- Hb *hemoglobin*
- hemNU *hematološki neželeni učinki*
- HER-2 *humani epidermalni rastni dejavnik 2*
- KOGE *Klinični oddelek za gastroenterologijo*
- Konc. *Koncentracija*

- KT *kemoterapija*
- NCI *nacionalni inštitut raka (ang. National Cancer Institute) v ZDA*
- NU *neželeni učinki*
- SmPC *povzetek temeljnih značilnosti zdravila (ang. Summary of Product Characteristics)*
- Št. *število*
- TGF- α *transformirajoči rastni dejavnik α (ang. transforming growth factor α)*
- UKC Ljubljana *Univerzitetni klinični center Ljubljana*
- VEGF *žilni endotelijski rastni dejavnik (ang. vascular endothelial growth factor)*
- VEGFR *receptor za VEGF*
- WHO *Svetovna zdravstvena organizacija (ang. World Health Organization)*
- WNL *znotraj normalnih, referenčnih vrednosti (ang. within normal limits)*

1. UVOD

1.1. Definicija bolezn rak

Rak je splošno ime za skupino bolezni, za katero je značilno nekontrolirano deljenje in širitev nenormalnih oblik telesu lastnih celic (1, 2). Rak se lahko pojavi v vseh starostih, pogostejši pa je pri ljudeh, starejših od 50 let (3). Pojavnost bolezni v zadnjih 100 letih narašča, vendar je vzrok temu predvsem daljšanje življenjske dobe na račun napredka javnega zdravstva in medicinske znanosti (1).

Rak lahko nastane v različnih tkivih telesa (2). Skupek spremenjenih tkivnih celic, ki nimajo fiziološke vloge za telo, imenujemo tumor (4). Tumorje delimo na benigne in maligne. Pri obeh gre za nekontrolirano deljenje celic, vendar ima maligni tumor za razliko od benignega sposobnost širitve do drugih organov preko krvnega in limfnega obtoka in tvorbo sekundarnih tumorjev ali zasevkov. Ta proces imenujemo metastaziranje, ki je najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni (1, 5, 6).

Nastanek in razvoj malignega tumorja ali karcinogeneza je zapleten, dolgotrajen večfazni bolezenski proces (5, 6). Rakava celica nastane iz zdrave celice, pri kateri je prišlo do spremembe genetskega materiala (mutacije) (2). Za nastanek malignega tumorja je potrebnih več mutacij, na katere vplivajo številni mutageni in epigenetski dejavniki (4).

V karcinogenezo sta neposredno vpleteni dve skupini genov: protoonkogeni in tumorje zavirajoči geni. Pri rakavih celicah pride do mutacije enega ali več genov iz teh dveh skupin, kar vpliva na procese medceličnega sporočanja, razmnoževanja in popravljanja napak pri deljenju celic. Protoonkogeni so geni, ki sodelujejo pri celičnem razmnoževanju. Z njihovo mutacijo nastanejo onkogeni, ki so pravzaprav aktivirani protoonkogeni. Onkogeni kodirajo beljakovine, ki imajo dodatne ali povečane dejavnosti, kar povzroči nenadzorovano celično delitev in pospešuje preobrazbo celic v rakave celice (4, 5).

Druga skupina genov so tumorje zavirajoči geni. Njihovi produkti so molekule, ki po številnih mehanizmih zavirajo celično razmnoževanje. Tumorje zavirajoči geni so med procesom karcinogeneze neaktivni. Mutacija ali izguba tumor zavirajočega gena je med karcinogenezo pogostejši pojav kot aktivacija onkogenov (4, 5).

Ko se normalna celica zaradi ene ali več mutacij spremeni v rakavo, pridobi specifične lastnosti. Rakave celice imajo sposobnost nenadzorovane rasti in razmnoževanja (proliferacije), saj uidejo mehanizmom normalne regulacije celičnega cikla. Postanejo

neodzivne na signale, ki uravnavajo število celičnih delitev in na signale, ki sprožajo programirano celično smrt ali apoptozo. Apoptoza je normalen proces odstranjevanja celic z mutirano ali poškodovano deoksiribonukleinsko kislino (DNK), ki je pri rakavih celicah zavrt. Za rakave celice je značilna tudi dediferenciacija, kar pomeni, da celice izgubijo morfološke, kemične in funkcijske sposobnosti celic, iz katerih nastanejo. Manj specializirane rakave celice se lažje delijo, zato imajo tumorji, ki jih sestavljajo take celice, slabšo prognozo (napoved poteka bolezni) kot tumorji iz dobro diferenciranih celic. Ko celice pridobijo še sposobnost vdiranja v kri in limfne žile, se lahko prenesejo do drugih organov (1, 4, 5, 6, 7).

1.2. Zdravljenje rakavih bolezni

Obstajajo trije splošni načini terapije raka. Kirurška odstranitev tumorja, zdravljenje z obsevanjem (radioterapija) in sistemsko zdravljenje raka. Zdravljenje je odvisno od vrste raka, njegove lokacije in stadija bolezni ob diagnozi (8). Poleg tega se pri bolniku pretehta koristi zdravljenja s tveganjem, ki ga prinaša posamezno zdravljenje. Verjetnost ozdravitve rakave bolezni je večja ob zgodnejšem odkritju, ko je bolezen še v nižjem stadiju in ni razširjena v regionalne bezgavke ter še ni prišlo do tvorbe zasevkov (2). Zdravljenje lahko poteka z enim ali kombinacijo več različnih načinov (8).

1.2.1. Kirurško zdravljenje raka

Kirurško zdravljenje raka je najstarejša oblika zdravljenja bolnikov z določenimi oblikami solidnih tumorjev (2). Približno 60 % rakavih bolnikov je operiranih. Ob operativnem zdravljenju pa navadno potekajo še druge oblike zdravljenja (9). Pri napredovalih oblikah raka je glavni namen operativnega posega zmanjšanje bolečine zaradi pritiska tumorja ali zagotoviti normalno delovanje organa, v ali ob katerem se tumor nahaja (2).

1.2.2. Zdravljenje raka z obsevanjem (radioterapija)

Radioterapija se uporablja za zdravljenje lokaliziranih solidnih tumorjev (2). Med zdravljenjem obolelo tkivo izpostavimo ionizirajočemu sevanju, ki povzroči nastanek ionov iz atomov in molekul (6, 9). Ti povzročijo okvaro genetskega materiala celic, kar prepreči njihovo nadaljnjo delitev. Na učinke ionizirajočega sevanja so rakave celice sicer bolj občutljive kot zdrave, vendar radioterapija ni selektivna (9). Obsevanje na svoji poti do tumorja prizadene tudi zdravo tkivo. Posledica tega so neželeni učinki (NU), kot so:

slabost, driska, izguba las (alopecija), bolečina, otekanje in draženje kože, upad števila krvnih celic (10).

1.2.3. Sistemsko zdravljenje raka

Sistemsko zdravljenje raka predstavlja zdravljenje raka s protitumornimi učinkovinami (11). Uporablja se za zdravljenje napredovalih oblik rakave bolezni, kjer so metastaze že prisotne, pa tudi pri zgodnejših oblikah raka, po možnosti v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem ali radioterapijo. Sistemsko zdravljenje raka se glede na različne mehanizme delovanja zdravil deli na kemoterapijo (KT), hormonsko zdravljenje, zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo (2).

1.2.3.1. Kemoterapija

KT v širšem pomenu predstavlja zdravljenje s sintezniimi učinkovinami (6). V terapiji raka pa KT predstavlja zdravljenje s citotoksičnimi učinkovinami (citostatiki) (2, 6). To so protitumorne učinkovine, ki delujejo na hitro deleče celice, ki so v fazi celične delitve (1, 2, 6). Citostatiki ubijejo rakave celice tako, da poškodujejo DNK, se vključujejo v sintezo DNK ali zavirajo celično delitev (2).

1.2.3.1.1. Alkilanti in sorodne učinkovine

Alkilanti tvorijo kovalentne vezi z različnimi nukleofili, kot je gvanin v molekuli DNK (12). Posledično pride do napačnega parjenja baz s timinom, kar prepreči podvajanje DNK in sproža se apoptoza celic (1). Primeri alkilantov so analogi dušikovega iperita (**ciklofosamid, ifosfamid, klorambucil, melfalan**), derivati nitrozosečnine (**karmustin, lomustin, semustin**), alkil sulfonati (**busulfan**), metilhidrazini (**prokarbazin**), triazeni (**dakarbazin, temozolomid**), aziridini (**tiotepa**) (1, 13). Med učinkovine, sorodne alkilantom, spadajo platinove spojine (**cisplatin, oksaliplatin in karboplatin**). Najpogosteje je med njimi uporabljen cisplatin (12).

1.2.3.1.2. Antimetaboliti

Antimetaboliti blokirajo eno ali več metabolnih poti, ki so vključene v sintezo normalnih celičnih metabolitov, ključnih za sintezo DNK. S tem upočasnijo celično rast ali delitev (1, 12). V to skupino spadajo analogi folne kisline (**metotreksat, pemetreksed**), analogi pirimidinskih baz (**5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, tegafur, citarabin, gemcitabin**)

in analogi purinskih baz (**fludarabin, kladribin, klofarabin, merkaptopurin, nelarabin** in **tiogvanin**) (1, 12, 13).

1.2.3.1.3. Citotoksični antibiotiki

V to skupino spadajo številne naravne in polsintezne učinkovine, ki delujejo neposredno na DNK ali zavirajo encime, pomembne za normalno delovanje nukleinskih kislin. Skupno jim je večje planarno območje, ki jim omogoča vrinjenje med bazne pare DNK (interkalacija), kjer tvorijo močne nekovalentne vezi z baznimi pari. S tem je blokirano podvojevanje DNK. Med širše uporabljene spadajo antraciklinski antibiotiki (antraciklini), kamor uvrščamo **doksorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, aklarubicin** in **mitoksantron**. Drugi citotoksični antibiotiki pa so še **bleomicin, mitomicin** in **plikamicin** (12).

1.2.3.1.4. Protitumorne učinkovine rastlinskega izvora

Rastlinski derivati delitve celic preprečujejo tako, da zavirajo nastanek delitvenega vretena med celično delitvijo in/ali zavirajo encima topoizomeraza I ali topoizomeraza II. Poznamo naslednje rastlinske derivate: vinca alkaloidi (**vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin**), polsintezni derivati podofilotoksina (**etopozid, tenipozid**), kamptotekini (**topotekan, irinotekan**), kolhicin in njegovi derivati, taksani (**paklitaksel, docetaksel**). V uporabi je tudi na humani albumin vezan paklitaksel (**nab-paklitaksel**), ki omogoči bolj ciljano dostavo učinkovine v tumorske celice (1, 6, 12, 14).

1.2.3.2. *Hormonsko zdravljenje*

Hormonsko zdravljenje je primerno predvsem za zdravljenje raka dojke, raka prostate in raka maternične sluznice. Njihovo rast spodbujajo endogeni spolni hormoni (estrogeni in androgeni) (2, 11). Glede na mehanizem delovanja hormone in sorodne spojine, ki se uporabljajo pri zdravljenju raka razdelimo na: estrogene (**dietilstilbestrol, etinilestradiol**), gestagene (**megestrol, medroksiprogesteron**), analoge gonadoliberina (ang. gonadotropin-releasing hormone ali GnRH) (**goserelin, leuprorelin, triptorelin**), antiestrogene (**tamoksifen**), antiandrogene (**flutamid, bikalutamid**) in zaviralce encima aromataze (**anastrozol**) (1, 12, 13).

1.2.3.3. Tarčna zdravila

Med tarčnimi zdravili so najpomembnejša monoklonska protitelesa in zaviralci tirozin-kinaz. Delujejo na prekomerno izražene receptorje za rastne dejavnike, ki so posledica mutacij pri rakavih celicah, ter na molekule, ki sodelujejo v signalnih poteh, ki regulirajo proliferacijo in diferenciacijo celic, apoptozo ter celično staranje. Mesta, na katere delujejo tarčna zdravila, so:

- rastni dejavniki: npr. žilni endotelijski rastni dejavnik (VEGF ang. vascular endothelial growth factor), humani epidermalni rastni dejavnik (EGF ang. epidermal growth factor), transformirajoči rastni dejavnik α (TGF- α ang. transforming growth factor α),
- receptorji za rastne dejavnike: npr. receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER-2 receptor), receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 1 (EGFR1)) in
- molekule v znotrajceličnih signalnih poteh (tirozin-kinaze). (2, 15)

1.2.3.3.1. Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa se vežejo na receptorje za rastne dejavnike, pri čemer pride do zavrtja poti, ki omogočajo preživetje rakave celice in do aktivacije imunskega sistema proti rakavi celici. Monoklonska protitelesa, ki se uporabljajo pri zdravljenju raka prebavil so: trastuzumab, cetuksimab, panitumumab, bevacizumab. (1, 16)

Trastuzumab se veže na HER-2 receptor in s tem prepreči rast rakave celice in nadaljnji razvoj tumorja. Poleg tega po vezavi na receptor sproži od protiteles odvisno celično citotoksičnost, kar pomeni, da začne privabljati celice imunskega odziva, ki ubijejo rakavo celico. (17, 18)

Cetuksimab in **panitumumab** se vežeta na EGFR1. S tem je preprečena vezava EGF ali TGF- α na receptor, posledično pa signalna pot za celično proliferacijo znotraj celice ni aktivirana. (17, 19, 29)

Bevacizumab se veže na VEGF in prepreči njegovo vezavo na receptorje za VEGF (VEGFR). Ker je VEGF ključen dejavnik pri tvorbi novih žil, bevacizumab zavre nastanek novih žil okrog tumorja, s tem pa se zmanjša tudi nevarnost metastaziranja. (25)

1.2.3.3.2. Zaviralci tirozin-kinaz

Tirozin-kinaze so encimi, ki fosforilirajo znotrajcelične proteine in imajo pomembno vlogo pri prenosu signalov od membranskih receptorjev do celičnega jedra. Zaviralci tirozin-

kinaz zavirajo celično signaliziranje, ki regulira celične delitve, angiogenezo in migracijo celic. Med zaviralce tirozin-kinaz spadajo **imatinib**, **erlotinib**, **sunitinib** in **sorafenib**, ki se uporabljajo za različne oblike raka prebavil. (2, 13, 15)

1.2.3.4. Imunoterapija

Imunoterapija raka vključuje učinkovine, ki spodbujajo imunski sistem k odstranjevanju rakavih celic. V to skupino uvrščamo vaccine, interferone in interlevkine. Vaccine so bolnikove lastne bele krvne celice, modificirane v laboratoriju, da prepoznavajo specifičen antigen, ki se nahaja na tumorskih celicah. Interferoni in interlevkini spadajo med citokine. V terapiji raka se uporabljajo rekombinantni **interlevkin 2**, **interlevkin 9** in **interferon alfa**. (2, 16, 21)

1.2.4. Aplikacija protitumornih učinkovin

Protitumorne učinkovine se večinoma aplicira v obliki infuzijskih ali injekcijskih raztopin, zaradi razlik v absorpciji pa redkeje v obliki tablet oz. kapsul. Te učinkovine imajo majhno terapevtsko širino, lahko povzročajo hude NU, odziv na zdravljenje pa je pri posameznih bolnikih zelo variabilen. Posamezna aplikacija KT lahko sestoji iz ene same protitumorne učinkovine ali iz kombinacije učinkovin (režim zdravljenja), ki ima pri večini rakavih bolezni boljši učinek. Kombinacija učinkovin z različnimi mehanizmi protitumornega delovanja zmanjša verjetnost pojava odpornosti tumorja na KT in povečuje verjetnost ozdravitve. Ker citostatiki poleg rakavih celic učinkujejo tudi na zdrave celice, aplikacija KT poteka v ciklih. Obdobje med posameznimi cikli omogoči zdravim celicam, da se pred naslednjo aplikacijo KT v zadostni meri obnovijo. Odmerke protitumornih učinkovin najpogosteje izražamo v mg na telesno površino bolnika. Oslabljeno delovanje jeter in ledvic lahko vodi v previsoke koncentracije učinkovin v krvi, kar poveča možnost pojava NU. Zato je pri bolnikih potrebno spremljati jetrno in ledvično funkcijo. (15, 22, 23)

1.3. Rak prebavil

Tumorji prebavil predstavljajo najobsežnejšo skupino rakavih bolezni. Mednje uvrščamo rak požiralnika, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa, metastatski rak debelega črevesa in danke ((m)CRC ang. (metastatic) colorectal carcinoma), rak analnega kanala, rak žolčnika in žolčnih vodov in rak jeter. (15, 24)

1.3.1. Rak požiralnika

Rak požiralnika izkazuje manj kot 10 % petletno relativno preživetje (25). Po umrljivosti je med vsemi raki na šestem mestu (26). Zdravi se ga kirurško (odstranitev tumorja ali vstavev stenta v požiralnik), z radioterapijo in/ali KT (27). Citostatiki, ki se uporabljajo so 5-FU, cisplatin, oksaliplatin, karboplatin in paklitaksel (28).

1.3.2. Rak želodca

Pojavnost raka želodca se v Sloveniji zmanjšuje, vendar je med vsemi raki na osmem mestu (3,6 % rakavih bolnikov) (15, 25). Pri več kot dveh tretjinah bolnikov je rak do odkritja že lokalno napredoval ali metastaziral (15). Pri bolnikih z rakom želodca je edina možnost ozdravitve radikalna operacija, ki pa je možna le pri 50 % bolnikov (15, 26). Kljub izvedenem operativnem posegu pri 75 % bolnikov pride do ponovitve bolezni, zato se dodatno uporabljajo še ostale oblike zdravljenja (radioterapija in KT) (15). Citostatiki, ki se uporabljajo, so epirubicin, oksaliplatin, cisplatin, kapecitabin in 5-FU (29). Kot primerna tarča zdravljenja raka želodca se je pokazal tudi HER-2, zato lahko zdravljenje pri HER-2 pozitivnih bolnikih (10-15 % bolnikov) poteka tudi s trastuzumabom (29, 30).

1.3.3. Rak trebušne slinavke

Rak trebušne slinavke predstavlja 2,5 % vseh rakov (25). Spada med rakave bolezni z eno najslabših prognoz. Prvo leto po postavitvi diagnoze preživi le 20 % bolnikov, petletno preživetje pa znaša 2 % (26). Diagnoza je zaradi poznih simptomov in znakov bolezni večinoma postavljena pozno, zato je pri tretjini bolnikov ob odkritju bolezni že področno napredovala, pri polovici pa je že razširjena (15). Osnovni način zdravljenja je kirurška odstranitev. Možna je le pri petini bolnikov, saj mora biti za ta način zdravljenja rak omejen na trebušno slinavko. Možnost ponovitve bolezni v prvih dveh letih po radikalni operaciji je 80 % (26). Operirani bolniki in ostali se zdravijo s KT, ki temelji na gemcitabinu. Gemcitabin se uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi citostatiki, kot so oksaliplatin, nab-paklitaksel ali kapecitabin (31).

1.3.4. Rak tankega črevesa

Rak tankega črevesa predstavlja 1-2 % vseh rakov prebavil (32). Težave nastopijo zaradi zapore lumna črevesja, pogosto pa prihaja tudi do krvavitev v črevesje (26). Najpogostejše

je kirurško zdravljenje z odstranitvijo tumorja skupaj z delom črevesja. Pri tumorjih, ki jih ni mogoče odstraniti, naredijo obvod okrog tumorja, ki omogoča prehajanje hrane vzdolž črevesja. Druge oblike zdravljenja so še radioterapija in KT (32). Citostatiki, ki se uporabljajo, so: kapecitabin, 5-FU, oksaliplatin in irinotekan. Pogosto so v uporabi kombinacije, ki se sicer uporabljajo za zdravljenje CRC ali raka želodca (33).

1.3.5. Rak debelega črevesja in danke

V Sloveniji je CRC po pogostosti takoj za rakom pljuč pri moških in rakom dojke pri ženskah. Kot vzrok smrti je med raki v celotni populaciji na drugem mestu (15, 26). Najpogostejši način zdravljenja pri vseh stadijih bolezni je kirurško zdravljenje. Le radikalna operacija daje možnost ozdravitve CRC. Citostatiki, ki se uporabljajo pri sistemskem zdravljenju CRC, so: 5-FU, kapecitabin, irinotekan in oksaliplatin. Nekateri režimi zdravljenja vključujejo tudi zdravljenje z monoklonskimi protitelesi (cetuksimab, panitumumab ali bevacizumab) (26).

1.3.6. Rak analnega kanala

Zdravljenje raka analnega kanala lahko poteka kirurško z odstranitvijo tumorja skupaj z delom okoliškega tkiva. Če se je rak že razširil, odstranijo anus, rektum in del kolona ter napravijo stomo. Primarna terapija raka analnega kanala ostaja kombinacija radioterapije in KT. Učinkovine, ki se uporabljajo pri zdravljenju, so 5-FU in mitomicin (24, 34).

1.3.7. Rak žolčnika in žolčnih vodov

Rak žolčnika in žolčnih vodov predstavlja 2 % vseh rakov. Osnovno zdravljenje raka žolčnika in žolčnih vodov je kirurško (15). Stopnja petletnega preživetja po agresivni operaciji pri raku žolčnika znaša 5-10 %, pri raku žolčnih izvodil pa 10-40 %. V KT se uporabljajo gemcitabin, cisplatin in oksaliplatin v kombinacijah ali samostojno (35).

1.3.8. Rak jeter

Rak jeter je šesti najpogostejši rak, po smrtnosti zaradi raka pa je na 3. mestu (36). Zdravljenje poteka kirurško z odstranitvijo dela jeter, kjer se nahaja tumor, ali s transplantacijo jeter. Manjše lezije je možno zdraviti lokalno z radio-valovi, ki povzročijo segrevanje tkiva in s tem uničenje tumorskih celic, ali z vbrizganjem etanolne injekcije v tumor, ki prav tako ubije tumorske celice. Pri zdravljenju raka jeter se uporablja tudi

metoda, imenovana kemoembolizacija. S to metodo vbrizgajo protitumorno učinkovino v hepatično arterijo, čemur sledi še aplikacija učinkovine, ki zmanjša pretok krvi skozi arterijo. S tem je zmanjšan dotok krvi do tumorja, protitumorna učinkovina pa dlje časa ostane v jetrih. Učinkovina, ki se najpogosteje uporablja pri raku jeter, je sorafenib. Uporaba drugih učinkovin sistemske KT ni razširjena. Ciroza jeter, ki je večinoma prisotna pri bolnikih z rakom jeter, namreč zmanjša metabolizem protitumornih učinkovin, kar poveča pojavnost NU. Poleg tega imajo bolniki s cirozo jeter oslabilen imunski sistem, kar še poveča možnost pojava sistemskih okužb ob zdravljenju s KT (36, 37).

1.4. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka

Vse oblike sistemskega zdravljenja raka imajo NU. Pomembno je, da jih znamo predvideti in jih preprečiti ali nadzorovati s podpornim zdravljenjem. Na pojavnost NU v veliki meri prispevajo vrsta in odmerek zdravila. Dodatni dejavniki pa so še: stanje zmogljivosti bolnika, starost, razširjenost rakave bolezni, pojav rakavih celic v kostnem mozgu, spremljajoče bolezni, delovanje jeter in ledvic in interakcije uporabljenih zdravil z drugimi zdravili. (15)

Za vrednotenje NU pri zdravljenju raka so v svetu in pri nas uveljavljeni kriteriji za toksičnost CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) ameriškega National Cancer Institute (NCI), ki je del nacionalnega inštituta za zdravje (ang. National Institute of Health) v ZDA. Resnost NU je po tem kriteriju razvrščena v 5 stopenj:

- stopnja 1: blagi NU (ukrep ni potreben),
- stopnja 2: srednje težki NU (potrebni so minimalni ukrepi),
- stopnja 3: hudi, vendar ne življenje ogrožajoči NU (potrebna hospitalizacija),
- stopnja 4: življenje ogrožajoči NU (potrebna je urgentna intervencija),
- stopnja 5: smrt zaradi NU. (38)

1.4.1. Najpogostejši neželeni učinki citostatikov

Citostatiki zaradi delovanja na hitro deleče zdrave celice povzročajo NU na različne organske sisteme:

- **PREBAVILA:** Citostatiki delujejo na celice sluznice prebavnega trakta in jih poškodujejo. Posledično pride do pojava slabosti, bruhanja in driske (15, 22). Zaradi delovanja citostatikov na celice ustne sluznice pri bolnikih prihaja do razjed v ustih, ki

se lahko okužijo. Citostatiki, ki najpogosteje izkazujejo NU na prebavila, so: cisplatin, dakarbazin, ciklofosfamid, karmustin, prokarbazin, oksaliplatin, karboplatin, antraciklini (epirubicin, doksorubicin), 5-FU, kapecitabin, metotreksat, citarabin, irinotekan in melfalan (15). Vinca alkaloidi zaradi delovanja na avtonomno živčevje povzročajo zaprtje (39).

- KRI IN KRVOTVORNI ORGANI (Poglavje 1.5.)
- SEČILA: Cisplatin, metotreksat, ifosfamid in ciklofosfamid so citostatiki, ki neposredno povzročijo okvaro glomerulov in ledvičnih tubulov. (11, 15)
- SRCE: Največjo toksičnost za srce izkazujejo antraciklini. Ti namreč generirajo radikale (superoksidni radikal), ki poškodujejo srčno mišico. Poleg tega pride do aktivacije imunskih celic, ki napadejo srčno mišico. (40)
- PLJUČA: Izrazite NU na pljuča izkazuje bleomicin, saj povzroča nastanek vnetja v pljučih, kar lahko vodi v nastanek pljučne fibroze (15). Poleg bleomicina NU na pljuča izkazujejo še busulfan, karmustin, klorambucil, ciklofosfamid, citarabin, gemcitabin, fludarabin in melfalan (2).
- JETRA: V jetrih se presnavlja večina citostatikov in številni lahko povzročajo okvaro jeter (19). Pogosteje se okvare jeter pojavljajo pri merkaptopurinu, tiogvaninu, busulfanu, ciklofosfamidu, dakarbazinu, melfalanu in metotreksatu (41).
- ŽIVČEVJE: Metotreksat, citarabin, 5-FU in kapecitabin imajo NU na centralni živčni sistem. Pogostejši pa so NU na periferno živčevje, ki se kažejo kot parestezije (mravljinčenje) rok in nog in mišična bolečina. Najpogosteje se pojavljajo pri zdravljenju z vinca alkaloidi, cisplatinom, oksaliplatinom in taksani. (2, 15, 42)
- KOŽA: NU na koži najpogosteje zajemajo kožne preobčutljivostne reakcije (koprivnica), sindrom dlani in stopal (rdečina na dlaneh in podplatih) ter alopecija. Koprivnica se pogosteje lahko pojavi pri zdravljenju z bleomicinom in taksani, sindrom dlani in stopal pri kapecitabinu, 5-FU in doksorubicinu, alopecija pa se skoraj vedno pojavi pri zdravljenju z antraciklini, taksani, etopozidom, irinotekanom, ifosfamidom, vinorelbinom, ciklofosfamidom in topotekanom. (15)

1.4.2. Najpogostejši neželeni učinki hormonskega zdravljenja, tarčnih zdravil in imunoterapije

NU hormonskega zdravljenja so najpogosteje porast telesne mase, vročinski oblivi, povišano tveganje za osteoporozo, ginekomastija (povečanje dojk pri moških), impotenca, povečano tveganje za pojav krvnih strdkov, nihanja razpoloženja in depresija (1, 15, 43).

Pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi je zlasti ob prvi aplikaciji možen pojav hudih preobčutljivostnih reakcij, ki se kažejo z mrzlico, povišano telesno temperaturo, bronhospazmom in nizkim krvnim pritiskom. Najpogostejši NU zdravljenja zaviralcev tirozin-kinaz je kožni izpuščaj, ki pogosto zahteva antibiotično zdravljenje. (15)

Zdravljenje z interferonom povzroča gripi podobne znake (mrzlica, boleče mišice in sklepi, povišana telesna temperatura) (15).

NU tovrstnega zdravljenja, so v primerjavi z NU citostatikov, blagi, vendar zaradi relativno novega zdravljenja morebitni kasni NU še niso znani (15).

1.5. Hematološki neželeni učinki

Hematološke neželene učinke (v nadaljevanju »hemNU«) povzroči znižano število krvnih celic. HemNU, ki se pojavijo zaradi zdravljenja s KT, so eni najpogostejših vzrokov prilagajanja ali prekinitve terapije zdravljenja. Pravilno ukrepanje ob hemNU je bistveno za doseganje optimalnih izidov zdravljenja. (44)

1.5.1. Nastanek krvnih celic in njihova vloga

Ločimo tri glavne skupine krvnih celic: rdeče krvničke (eritrociti), bele krvničke (levkociti) in krvne ploščice (trombociti). Levkocite razdelimo na: limfocite, monocite in granulocite. Granulociti se delijo na nevtrofilce, eozinofilce in bazofilce. Proces nastanka vseh krvnih celic (hematopoeza) se prične v kostnem mozgu. Tu se nahajajo multipotentne hematopoetske matične celice, ki so se sposobne same obnavljati ter diferencirati v katerokoli vrsto krvnih celic. Hematopoeza se, odvisno od skupin krvnih celic, zaključi v priželjcu, vranici, jetrih ali limfnih vozlih. Prav zaradi stalne delitve in obnavljanja so te celice podvržene vplivom citostatikov. (44, 45)

Eritrociti so najštevilčnejše krvne celice. Njihova glavna naloga v organizmu je prenos kisika iz pljuč do posameznih tkiv. Zaradi svoje velikosti (premer 6µm) lahko prehajajo tudi skozi najtanjše kapilare. So brez jedra, kar daje več prostora za hemoglobin (Hb),

protein, ki veže kisik. Hb daje eritrocitom in posledično krvi rdečo barvo. Njihova oblika je bikonkavna, zaradi katere ima celica večjo površino za difuzijo kisika. Življenjska doba eritrocitov znaša približno 120 dni, razgrajujejo pa se v vranici in jetrih (46). Referenčne številčne vrednosti eritrocitov v krvi znašajo $4,3-5,9 \times 10^{12}/L$ pri moških in $3,5-5,0 \times 10^{12}/L$ pri ženskah. (22)

Levkociti z vsemi podtipi (limfociti, monociti in granulociti) so del imunskega odziva, ki ob normalnem delovanju varuje organizem pred okužbami. Znižano število levkocitov vodi do pogostejših in hujših okužb. Najštevilčnejši so granulociti, predvsem nevtrofilci ($3-7 \times 10^9/L$), redkejši so eozinofilci ($< 0,45 \times 10^9/L$) in bazofilci ($< 0,1 \times 10^9/L$). (22, 46)

Nevtrofilci prvi pridejo na mesto okužbe in s procesom fagocitoze in lize odstranjujejo bakterije (46). Življenjska doba nevtrofilcev znaša 1-3 dni (44). V citoplazmi **bazofilcev** se nahajajo granule, ki vsebujejo histamin, serotonin in heparin. Ti tkivni hormoni povečajo prepustnost membran krvnih žil, kar omogoči lažji prehod ostalih celic imunskega odziva na mesto vnetja. **Eozinofilci** iz organizma odstranjujejo parazite in so modulatorji vnetnega odziva, saj nadzorujejo delovanje bazofilcev (45). **Monociti** predstavljajo 2-8 % levkocitov. Monociti varujejo organizem pred bakterijami, virusi in drugimi tujki. Sodelujejo tudi pri odstranitvi endogenih celic, kot so obrabljeni eritrociti in rakave celice. Ko monociti preidejo iz krvi v tkivo do mesta infekcije, se spremenijo v **makrofage**. Makrofagi podobno kot nevtrofilci fagocitirajo mikroorganizme (45, 46). **Limfociti** predstavljajo 20-50 % levkocitov. Odgovorni so za specifično prepoznavo tujkov in njihovo odstranitev. Delijo se na B in T limfocite (45). **B limfociti** izločajo protitelesa, ki se vežejo na mikroorganizme, viruse in druge tujke, kar vodi v njihovo uničenje. **T limfociti** prepoznavajo okužene in rakave celice ter privabljajo druge celice imunskega odziva. Med limfocite spadajo tudi **naravne celice ubijalke**, ki specifično ubijajo tarčne celice (45, 46).

Trombociti nastanejo iz megakariocitov. Megakariociti so velike celice, ki nastanejo iz hematopoetske matične celice v kostnem mozgu. Na njihov razvoj vpliva hormon trombopoetin. Ko dozoreli megakariocit počni, se iz njih sprosti preko 1000 trombocitov, ki nato preidejo v krvni obtok. Trombociti torej niso prave celice, ampak fragmenti megakariocitov. Igrajo pomembno vlogo v procesu strjevanja krvi (koagulaciji). Ob poškodbi žile trombociti izločajo faktorje, ki spodbujajo koagulacijo ter se zberejo na mestu poškodbe in tvorijo fibrinski čep, ki preprečuje krvavenje. Povišane vrednosti

trombocitov lahko vodijo v trombozo, znižane vrednosti pa lahko povzročijo krvavitve (45, 46). Življenjska doba trombocitov znaša 10-12 dni (44).

1.5.2. Posamezni hematološki neželeni učinki

1.5.2.1. Levkopenija in nevtropenija

O levkopeniji govorimo, ko število levkocitov pade pod $4,0 \times 10^9/L$. V sklop levkopenije spada nevtropenija, o kateri govorimo, ko število nevtrofilcev pade pod $2,0 \times 10^9/L$ in je eden najpogostejših in najnevarnejših NU zdravljenja s KT (38, 47). Nevtrofilci se hitro delijo in imajo kratko življenjsko dobo (1-3 dni), zato so bolj podvrženi vplivom citostatikov kot druge krvne celice. Bolniki s št. nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/L$ imajo povišano tveganje za okužbe. Zaradi pomanjkanja nevtrofilcev lahko okužbe povzročijo tudi bakterije in glive, ki so v telesu sicer normalno prisotne, prav tako so pogostejše virusne okužbe. Če ima bolnik v času nevtropenije telesno temperaturo $> 38^\circ C$, govorimo o t.i. **febrilni nevtropeniji**. Gre za stanje, ki lahko vodi v septični šok in sindrom dihalne stiske. Pojav febrilne nevtropenije lahko preprečujemo in nadzorujemo s skrbno higieno ustne votline, osamitvijo bolnika, uživanjem termično obdelane hrane, antibiotično zaščito in aplikacijo hematopoetskih rastnih dejavnikov (15, 22, 47).

1.5.2.2. Trombocitopenija

Ko je število trombocitov v krvi $\leq 100 \times 10^9/L$, govorimo o trombocitopeniji (48). Vrednosti $< 20 \times 10^9/L$, vodijo do krvavitev v kožo, sluznice in notranje organe. Bolnike se za preprečevanje krvavitev zdravi s transfuzijo trombocitov (15).

1.5.2.3. Anemija

Pojav anemije predstavlja padec koncentracije (konc.) Hb pod 11,0 g/dL, ki je povezan s padcem števila eritrocitov (48). Pojavi se med 30 % do 90 % bolnikov z rakom (49). Zdravljenje s KT eritrocite zaradi njihove dolge življenjske dobe prizadene v manjši meri kot nevtrofilce in trombocite (22). Znižana masa eritrocitov v krvi in posledično znižana konc. Hb zmanjša sposobnost krvi za prenos kisika. Simptomi, ki se pojavijo pri bolniku, so zaspanost, splošna utrujenost, vrtoglavica in omotičnost (4, 15). Anemija se zdravi s transfuzijo koncentriranih eritrocitov in hematopoetskimi rastnimi dejavniki (15).

1.5.3. Vzroki nastanka hematoloških neželenih učinkov

Najpogostejši vzrok nastanka hemNU predstavlja **zdravljenje s citostatiki**. Levkopenija in trombocitopenija se lahko pojavita že po prvi aplikaciji KT. Anemija se zaradi relativno dolge življenjske dobe eritrocitov ne pojavi tako hitro. Če že, se pojavi šele po nekaj ciklih KT. Levkociti in trombociti navadno začnejo upadati 5-7 dni po aplikaciji KT, najnižje vrednosti pa dosežejo 7.-10. dan po aplikaciji. Življenjska doba krvnih celic, ki so do tedaj nadomeščale primanjkljaj, se namreč takrat izteče. Vrednosti se vrnejo na normalne 14-26 dni po aplikaciji. Večina režimov se zato aplicira v ciklih na 3-4 tedne. Na pojavnost, stopnjo in trajanje hemNU poleg vrste citostatika vplivajo še odmerki, odmerni interval in način aplikacije. Tudi **radioterapija** lahko zaradi neselektivnega delovanja povzroči nastanek hemNU. (2, 15, 22, 44)

Na nastanek hemNU pa poleg KT vplivajo še drugi dejavniki. Dejavniki tveganja za nastanek hemNU predstavlja že **rakava bolezen sama**. To velja predvsem za hematološke rake ali druge rakave bolezni z zasevki v kostnem mozgu, ki preprečujejo normalno tvorbo krvnih celic. Anemija pri rakavih bolnikih je nemalokrat posledica krvavitev. Te pogosto nastopijo pri tumorjih prebavil, kjer zaradi napredovanja bolezni prihaja do krvavitev v prebavni trakt. (15, 44)

Tveganje za pojav hemNU narašča s **starostjo bolnika**. S starostjo namreč upada normalna funkcija kostnega mozga, ledvic in jeter. Zmanjšano delovanje ledvic in jeter povzroči manjše izločanje citostatikov, kar lahko vodi v pogostejše in hujše NU. (15, 22)

1.5.4. Preprečevanje hematoloških neželenih učinkov

Zaradi neselektivnega delovanja citostatikov se vplivom na kostni mozeg ne moremo izogniti. Z različnimi ukrepi pa jih lahko preprečimo ali omilimo. (22)

1.5.4.1. Prilagoditev odmerka citostatika

V splošnem so hemNU odvisni od odmerka citostatika. Nižanje odmerka zmanjša ponovitve hemNU (predvsem nevtropenije in trombocitopenije), vendar lahko zmanjša tudi odziv na zdravljenje in preživetje bolnika. Anemija navadno ni odvisna od odmerka (2, 22). Priporočila zato navajajo prilagajanje odmerka (poleg zamika terapije) ob pojavu nevtropenije in trombocitopenije, ne pa ob anemiji. (Priloga 1). Pri prilagajanju odmerkov

je potrebno pretehtati koristi in tveganja. Bolnikom z neozdravljivo boleznijo je boljše znižati odmerke citostatika, kot jih izpostaviti tveganju za hemNU (22).

1.5.4.2. Zamik terapije

Poleg prilagoditve odmerka citostatika je najpogostejši ukrep ob pojavu hemNU zamik terapije. Zamik predvidene aplikacije KT omogoči zadosten dvig števila krvnih celic (nevtrofilcev in trombocitov) pred naslednjo aplikacijo (2). Priporočila navadno predlagajo zamik terapije za 1 teden oz. do dviga števila nevtrofilcev in trombocitov nad priporočene mejne vrednosti. (Priloga 1)

1.5.4.3. Hematopoetski rastni dejavniki

Hematopoetski rastni dejavniki so endogeni glikoproteini, ki pospešujejo delitve krvnih celic. Pridobivajo se s pomočjo rekombinantne tehnologije. Med drugim se uporabljajo za zdravljenje s KT povzročene nevtropenije. V ta namen se uporabljata učinkovini **filgrastim** in **pegfilgrastim**. Gre za rekombinantni obliki granulocitne kolonije stimulirajočega dejavnika ali G-CSF (ang. granulocyte colony stimulating factor). Filgrastim in pegfilgrastim pospešujeta sproščanje nevtrofilcev iz kostnega mozga in skrajšata čas njihovega zorenja. Za razliko od filgrastima ima pegfilgrastim podaljšano delovanje, saj ima vezano molekulo polietilenglikola, ki upočasni njegov metabolizem in izločanje (17, 22). Rastni dejavniki za nevtrofilce se uporabljajo za zdravljenje febrilne nevtropenije, ko je predvidena dolgotrajna nevtropenija in pri bolnikih z neobvladano okužbo. Uporabljajo pa se tudi preventivno in sicer pri bolnikih zdravljenih s KT pri katerih je tveganje za pojav febrilne nevtropenije več kot 20 %, pri bolnikih, ki so že utrpeli febrilno nevtropenijo ter pri bolnikih, pri katerih zaradi dalj časa trajajoče nevtropenije ni mogoče nadaljevati zdravljenja s KT v predvidenih časovnih intervalih (11). Nižanje odmerka ter zamik terapije bi lahko ogrozila učinkovitost zdravljenja, uporaba filgrastima oz. pegfilgrastima pa omogoči, da terapija ostane v nespremenjenih odmerkih in brez prekinitev (22).

Za zdravljenje anemije se uporabljajo rekombinantni eritropoetini (**epoetin alfa**, **epoetin beta**, **darbepoetin alfa**), ki spodbujajo tvorbo eritrocitov. Njihova uporaba izboljša kakovost življenja bolnikov z rakom in anemijo ter zmanjša potrebo po transfuzijah. Pri njihovi uporabi je potrebna previdnost, saj lahko povečajo možnost tromboz (11, 15, 22). Uporaba je namenjena bolnikom, ki prejemajo KT v visokih odmerkih z namenom ozdravljenja bolezni (44).

1.5.4.4. Aplikacija antibiotikov

Ob nevtropeniji imajo bolniki večje tveganje za razvoj okužb. Ob pojavu okužb, ki so se pojavile zaradi nevtropenije kot posledice zdravljenja s citostatiki, se bolnike zdravi z antibiotiki oz. njihovo kombinacijo (44). Bolnike, pri katerih je pričakovano trajanje nevtropenije < 7 dni, se zdravi ambulantno s **ciprofloksacinom** in **amoksicilinom s klavulansko kislino**. Bolnike z dlje časa trajajočo nevtropenijo pa se zdravi s cefalosporini 3. generacije (**ceftazidim**, **cefepim**), aminoglikozidi (**gentamicin**, **tobramicin**), **vankomicinom** in drugimi (11, 50). Bolnikom s hematološkimi raki oz. visokim tveganjem za pojav febrilne nevtropenije, se daje antibiotike preventivno še pred morebitnim pojavom okužb. Ti antibiotiki so predvsem fluorokinoloni (**ciprofloksacin**, **levofloksacin**) (44).

1.5.4.5. Transfuzija eritrocitov in trombocitov

Za zdravljenje anemije, povzročene s citostatiki, se poleg aplikacije rekombinantnega eritropoetina uporablja transfuzija koncentriranih eritrocitov. Ta ukrep omogoči začasen dvig konc. Hb, ne zdravi pa osnovnega vzroka. (15, 22)

Ko zaradi trombocitopenije prihaja do krvavitev, bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Za preprečitev pojava krvavitev se preventivno transfuzijo trombocitov uvede bolnikom s številom trombocitov < $20 \times 10^9/L$. (15)

1.6. Podobne raziskave

Italijanski raziskovalci so retrospektivno proučevali pogostost s KT povzročenih hemNU, uporabo rastnih dejavnikov (G-CSF in rekombinantnega eritropoetina) ter pogostost prilagajanja odmerkov KT, zamikov terapij in prekinitev zdravljenja. Rezultati raziskave so zaradi primerne starostne razporeditve bolnikov, tumorskih tipov ter režimov zdravljenja reprezentativni za celotno populacijo onkoloških bolnikov. V raziskavo je bilo vključenih 1175 bolnikov, ki so prejeli vsaj 4 cikle KT in sicer od julija 2005 do januarja 2006. HemNU so zabeležili pri 633 bolnikih (53,9 %), pri čemer so hemNU definirali s pojavom anemije (konc. Hb < 10 g/dL) in nevtropenije (št. nevtrofilcev < $1,5 \times 10^9/L$). Odmerek KT je bil znižan pri 199 bolnikih (16,9 %), do zamika terapije je prišlo pri 338 bolnikih (28,7 %), zdravljenje pa je bilo ukinjeno pri 157 bolnikih (13,4 %). G-CSF je

prejelo 53,4 % bolnikov z nevtropenijo, rekombinantni eritropetin pa 53,1 % anemičnih bolnikov. (51)

Anemija med onkološkimi bolniki je bila paralelno preučevana v dveh prospektivnih raziskavah: evropska raziskava anemije pri raku ECAS (European Cancer Anaemia Survey) in avstralska raziskava anemije pri raku ACAS (Australian Cancer Anaemia Survey). Bolnike, ki so se zdravili med januarjem in julijem 2001, so po vključitvi v raziskavo spremljali 6 mesecev. ECAS je pokazala 53,7 % pojavnost anemije (konc. Hb < 12 g/dL) in 15,2 % pojavnost anemije (konc. Hb < 10 g/dL). Rezultati so primerljivi z rezultati ACAS, kjer je bila anemija (konc. Hb < 12 g/dL) prisotna pri 57 % bolnikov, anemija (konc. Hb < 10 g/dL) pa pri 19 % bolnikov. (52, 53)

Retrospektivna raziskava, ki je preučevala pojavnost s KT povzročene trombocitopenije, je vključevala 254 bolnikov, ki so se zdravili zaradi raka prostate, raka dojke, pljučnega raka, CRC, raka maternice, raka mehurja, melanoma in raka ledvic. Preučevali so pojavnost klinično izražene trombocitopenije, ki so jo definirali s številom trombocitov < $75 \times 10^9/L$ in zabeleženim pojavom enega od sledečih dogodkov: znižan odmerek KT, zamik načrtovane terapije za več kot 7 dni, ukinitve učinkovine in/ali hospitalizacija zaradi pojava krvavitve. 254 bolnikov je v proučevanem obdobju od februarja 2007 do septembra 2008 skupno prejelo 277 režimov, saj je 23 bolnikov prejelo več različnih režimov zdravljenja. Pri 28/254 (11,2 %) bolnikih je prišlo do pojava klinično izražene trombocitopenije. Do nižanja odmerka KT je prišlo pri 10/277 režimih (3,6 %), do zamika terapije pri 11/277 režimih (3,9 %), v 2/277 režimih (0,72 %) so ukiniteli režim zdravljenja, pri 8/277 režimih (2,9 %) je bila potrebna transfuzija trombocitov, pri 9/277 režimih (3,2 %) pa je bila zaradi pojava krvavitve potrebna hospitalizacija. Ti zapleti so se najpogosteje pojavili med drugim ciklom terapije, in sicer v 32,2 %. Najpogosteje je do zapletov prišlo pri bolnikih z rakom mehurja, ki so se zdravili s kombinacijo cisplatin/gemcitabin (57 %) in pri bolnikih z rakom pljuč, ki so prejeli kombinacije karboplatin/gemcitabin (29 %) ali cisplatin/etopozid (18 %). (54)

Nizozemska retrospektivna študija pojavnosti trombocitopenije med bolniki s solidnimi tumorji je vključevala 614 bolnikov, zdravljenih med letoma 2004 in 2006. Skupno so prejeli 37 različnih režimov. Trombocitopenijo so definirali s številom trombocitov < $100 \times 10^9/L$. Trombocitopenija (z ali brez sopojava ostalih citopenij) se je pojavila pri 21,8 % bolnikov. 6,2 % bolnikov je imelo trombocitopenijo brez sopojava ostalih citopenij. Najpogosteje se je pojavila pri bolnikih, ki so se zdravili z monoterapijo karboplatina

(81,8 %) ali s kombinacijami, ki so vključevale karboplatin (58,2 %), gemcitabin (64,4 %) ali paklitaksel (59,3 %). Trombocitopenija brez sopojava ostalih citopenij je bila najpogostejša pri režimih, ki so vključevali oksaliplatin (28,6 %) ali gemcitabin (28,9 %). Trombocitopenija stopnje 2-4, ki predstavlja povišano tveganje za krvavitve, se je pojavila pri 54 % bolnikov. (55)

2. NAMEN IN CILJI NALOGE

Z retrospektivno raziskavo želimo pridobiti pregled nad obravnavo bolnikov s hemNU v gastro-onkološki ambulanti (v nadaljevanju »GOA«). Ugotovitve bodo osnova za pripravo internih priporočil za ustrezno obravnavo bolnikov s hemNU v GOA.

Cilji diplomske naloge so:

1. ugotoviti pojavnost hemNU;
2. ugotoviti, pri katerih režimih zdravljenja se hemNU pogosteje pojavljajo;
3. ugotoviti, kakšno je ravnanje ob pojavu hemNU in ga primerjati z obstoječimi tujimi priporočili;
4. ugotoviti, ali so v zdravstveni dokumentaciji zabeleženi vsi podatki, potrebni za obravnavo bolnikov s hemNU.

3. METODE DE LA

V raziskavo smo zajeli vse ambulantne bolnike, ki so v obdobju od 1.1.2012 do 31.12.2012 imeli naročeno vsaj eno intravensko aplikacijo KT v GOA UKC Ljubljana. Iz med teh smo v raziskavo vključili tiste bolnike, za katere smo pridobili vrednosti hematoloških parametrov. Bolnike, za katere nismo pridobili vrednosti hematoloških parametrov niti za eno od prejetih aplikacij KT, nismo vključili v raziskavo. Za izvedbo naše retrospektivne raziskave, ki je vključevala vpogled v zdravstveno dokumentacijo bolnikov, smo pridobili dovoljenje Komisije za medicinsko etiko (Priloga 2).

3.1. Opredelitev hematoloških neželenih učinkov

Za opredelitev hemNU med izbranimi bolniki smo za klasifikacijo toksičnosti upoštevali lestvico svetovne zdravstvene organizacije WHO (ang. World Health Organization) in lestvico ameriškega nacionalnega inštituta raka NCI. Lestvici opredeljujeta levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo po stopnjah od 0 do 4. (Preglednici I in II)

Preglednica I: Lestvica za klasifikacijo toksičnosti po svetovni zdravstveni organizaciji (48)

	Stopnja 0	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
št. levkocitov (x10 ⁹ /L)	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
št. trombocitov (x10 ⁹ /L)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
konc. Hb (g/dL)	>11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5

Preglednica II: Lestvica za klasifikacijo toksičnosti ameriškega nacionalnega inštituta raka (38)

	Stopnja 0	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
št. levkocitov (x10 ⁹ /L)	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
št. trombocitov (x10 ⁹ /L)	WNL*	75,0-WNL*	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0
konc. Hb (g/dL)	WNL*	10,0-WNL*	8,0-9,9	6,5-7,9	<6,5
št. nevtrofilcev (x10 ⁹ /L)	>2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5

*WNL (ang. within normal limits) ali normalne referenčne vrednosti. V tej lestvici WNL niso točno definirane.

Lestvici se med seboj minimalno razlikujeta, zato smo za posamezno toksičnost izbrali klasifikacijo z bolj natančno definiranimi vrednostmi ali strožjimi zahtevami. Za vrednotenje levkopenije, anemije in trombocitopenije smo uporabili WHO lestvico, za vrednotenje nevtropenije pa NCI lestvico.

V raziskavi smo spremljali pojav hemNU stopnje ≥ 1 (v nadaljevanju »hemNU«) in pojav hemNU stopnje ≥ 3 (v nadaljevanju »resni hemNU«). Pojav (resnih) hemNU smo definirali kot ustrezen padec vsaj enega od hematoloških parametrov:

- št. levkocitov (levkopenija),
- konc. Hb (anemija),
- št. trombocitov (trombocitopenija),
- št. nevtrofilcev (nevtropenija).

Če so bile vrednosti vseh hematoloških parametrov stopnje 0, je to pomenilo odsotnost hemNU.

3.2. Zbiranje podatkov

Za namen raziskave smo podatke zbirali iz treh virov:

- **Naročilnice** za pripravo citostatične terapije, ki so bile za leto 2012 predpisane s strani GOA Oddelku za pripravo citostatične terapije Lekarne UKC Ljubljana (v nadaljevanju »Naročilnice«);
- **Zdravstvena dokumentacija bolnikov**;
- **Laboratorijski izvidi**, pridobljeni s pomočjo računalniškega programa Hipokrat, ki se uporablja na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOGÉ).

V prvi fazi raziskave smo pregledali Naročilnice iz leta 2012. Z njihovim pregledom smo pridobili seznam vseh bolnikov, ki so imeli predvideno vsaj eno aplikacijo KT v GOA v letu 2012. V naslednji fazi je sledil pregled zdravstvene dokumentacije in laboratorijskih izvidov iz programa Hipokrat izbranih bolnikov. V nadaljevanju smo v raziskavo vključili le bolnike, za katere smo pridobili vrednosti hematoloških parametrov bodisi iz zdravstvene dokumentacije bodisi iz programa Hipokrat. Bolnikov, ki so imeli v letu 2012 samo predvidene aplikacije KT, ne pa dejanskih aplikacij nismo vključili v raziskavo.

Glede na cilje diplomske naloge smo spremljali naslednje parametre:

3.2.1. Osnovni podatki o vključenih bolnikih

Iz Naročilnic in zdravstvene dokumentacije bolnikov smo izpisali starost bolnika (v letu 2012), spol, telesno maso, telesno površino in diagnozo. Med raziskavo smo zagotovili varovanje osebnih podatkov bolnikov. Imen, priimkov bolnikov, datuma rojstva ali katerihkoli šifer bolnikov, s katerimi bi bila možna njihova identifikacija, nismo izpisovali.

3.2.2. Režimi zdravljenja

Iz Naročilnic smo za prejete aplikacije KT izpisali datume aplikacij ter režime zdravljenja skupaj z odmerki posameznih prejetih učinkovin. Prav tako smo beležili datume napovedanih KT, ki so bile naknadno odpovedane in režim, ki je bil predviden.

3.2.3. Pojavnost hematoloških neželenih učinkov

Za oceno pojavnosti hemNU smo za vsako predvideno in dejansko aplikacijo KT poskušali iz programa Hipokrat in iz zdravstvene dokumentacije pridobiti laboratorijske izvide z izmerjenimi vrednostmi hematoloških parametrov (v nadaljevanju »laboratorijski izvidi«), ki na dan predvidene ali dejanske aplikacije niso bili starejši od štirih dni. Laboratorijske izvide na dan naročene aplikacije KT v GOA bolniki prinesejo od osebnega zdravnika ali pa so laboratorijske vrednosti pomerjene v bolnišnici, če je bolnik hospitaliziran. V tem primeru so laboratorijski izvidi prisotni v programu Hipokrat.

Iz pridobljenih laboratorijskih izvidov smo izpisovali št. levkocitov, konc. Hb, št. trombocitov in št. nevtrofilcev ter vrednosti pretvorili v stopnjo toksičnosti od 0 do 4. Za posameznega bolnika smo izpisali najvišjo stopnjo levkopenije, nevtropenije, trombocitopenije in anemije.

3.2.4. Prilagoditve zdravljenja ob hematoloških neželenih učinkih

Ravnanje ob pojavu hemNU pri bolnikih, zdravljenih v GOA, smo primerjali s tujimi priporočili (Priloga 1). Tuja priporočila za režime zdravljenja, po katerih so se zdravili vključeni bolniki, smo našli na spletnih straneh priznanih onkoloških organizacij ali bolnišnic. Če smo za posamezen režim zdravljenja našli priporočila v več navedenih virih, smo priporočila upoštevali v navedenem (padajočem) vrstnem redu:

- Cancer Care Ontario (CCO)
- British Columbia Cancer Agency (BCCA)
- lokalne smernice bolnišnic

Če za posamezen režim zdravljenja nismo našli ustreznih priporočil, smo podatke pridobili iz SmPC-jev posameznih zdravil, ki so bila vključena v shemo zdravljenja.

Z namenom določanja ustreznosti zamika terapije in prilagoditve odmerka glede na tuja priporočila smo za vključene bolnike pridobili naslednje podatke:

- datumi odpovedanih KT v letu 2012,
- odmerki intravensko apliciranih učinkovin.

3.2.5. Celovitost podatkov za obravnavo bolnikov s hematološkimi neželenimi učinki v zdravstveni dokumentaciji

V raziskavi smo preverili prisotnost podatkov, povezanih s pojavom hemNU, v zdravstveni dokumentaciji. V ta namen smo iz pridobljene zdravstvene dokumentacije izpisovali naslednje podatke:

- datumi zavedenih aplikacij KT,
- laboratorijski izvidi skupaj z virom iz katerega smo jih pridobili,
- opombe glede poročanj o NU,
- uporaba hematopoetskih rastnih dejavnikov,
- datumi hospitalizacij in vzroki zanje.

Beležili smo, kateri podatki so vedno prisotni, kateri pa so zavedeni le v nekaterih popisih.

3.3. Analiza podatkov

3.3.1. Osnovni podatki o vključenih bolnikih

Podatke smo analizirali s pomočjo programske opreme IBM SPSS Statistics 20 in Microsoft Office Excel. V prvi stopnji smo predstavili rang in mediano starosti vključenih bolnikov ter deskriptivno (s frekvenco in deležem) predstavili spol in diagnoze.

3.3.2. Režimi zdravljenja

Pogostost uporabe posameznih režimov zdravljenja med bolniki smo predstavili s frekvenco in deležem. Bolnike smo nato razdelili po diagnozah ter spremljali delež

bolnikov s posameznim režimom zdravljenja. Pogostost uporabe režimov za posamezno diagnozo v GOA smo primerjali s smernicami zdravljenja. (29, 41, 35, 56, 57)

Vrednotili smo tudi frekvenco in delež bolnikov, pri katerih je prišlo do prilagoditev prvotno predpisanih režimov zdravljenja, ki jih izbrana tuja priporočila za ravnanje ob hemNU ne predvidevajo. (Priloga 1) To so bodisi ukinitve ene ali več učinkovin v sestavljenem režimu ali sprememba odmernega intervala aplikacije KT.

3.3.3. Pojavnost hematoloških neželenih učinkov

Pojav (resnih) hemNU je pomenil znižano vrednost vsaj enega od hematoloških parametrov. Predstavili smo ga s frekvenco in deležem glede na vse aplikacije KT in glede na vse vključene bolnike.

Iz podatkov o najvišji stopnji levkopenije, nevtropenije, trombocitopenije in anemije pri posameznem bolniku smo pridobili frekvenco in delež bolnikov z (resnimi) hemNU glede na vrsto toksičnosti. Bolniki z levkopenijo so bili tisti, ki so v letu 2012 imeli zabeleženo stopnjo levkopenije ≥ 1 , bolniki z resno levkopenijo pa tisti, ki so imeli stopnjo levkopenije ≥ 3 . Enako velja za ostale vrste hematološke toksičnosti. Predstavili smo tudi frekvenco in delež bolnikov z vsako posamezno stopnjo toksičnosti.

Pojavnost hemNU v GOA smo primerjali s podobnimi raziskavami, ki so vključevale iste stopnje toksičnosti.

3.3.4. Prilagoditve zdravljenja ob hematoloških neželenih učinkih

Tuja priporočila predvidevajo prilagoditve zdravljenja ob znižanem številu trombocitov in/ali nevtrofilcev. (Priloga 1) S pregledom vrednosti hematoloških parametrov smo pridobili podatek o frekvenci in deležu bolnikov ter frekvenci in deležu aplikacij KT, pri katerih so bili glede na tuja priporočila predvideni ukrepi zaradi hemNU.

Razlog potrebne prilagoditve (trombocitopenija in/ali nevtropenija) smo glede na vse potrebne prilagoditve pri aplikacijah KT predstavili s frekvenco in deležem.

Bolnike smo razdelili po posameznih prejetih režimih zdravljenja ter s frekvenco in deležem predstavili bolnike z (resnimi) hemNU in bolnike s potrebnimi prilagoditvami zdravljenja. Prav tako smo razdelili aplikacije KT glede na režime zdravljenja ter s

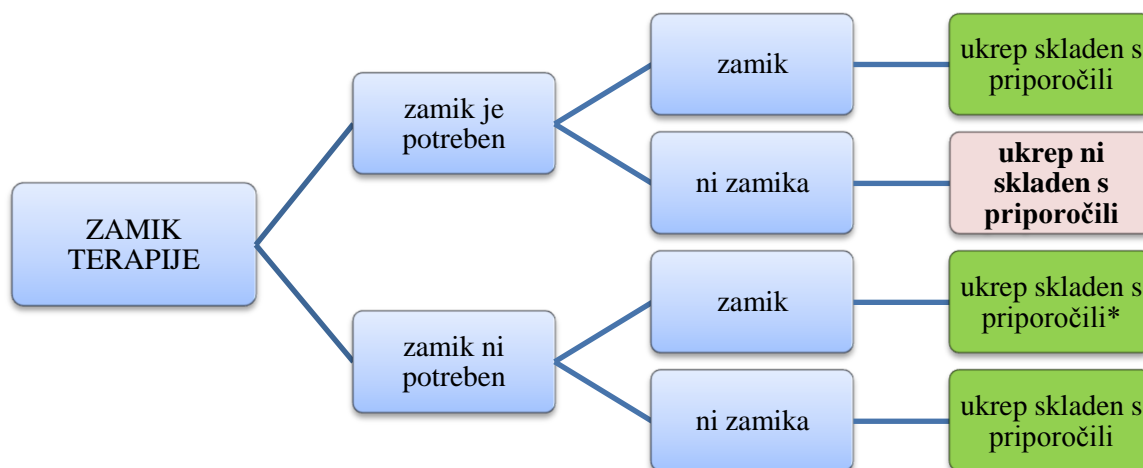
frekvenco in deležem predstavili aplikacije ob katerih so se pojavili (resni) hemNU in aplikacije pri katerih so bile potrebne prilagoditve zdravljenja.

Pregledali smo ukrepe zaradi hemNU, ki jih navajajo izbrana tuja priporočila:

- zamik terapije,
- prilagoditev odmerka ali
- zamik terapije + prilagoditev odmerka.

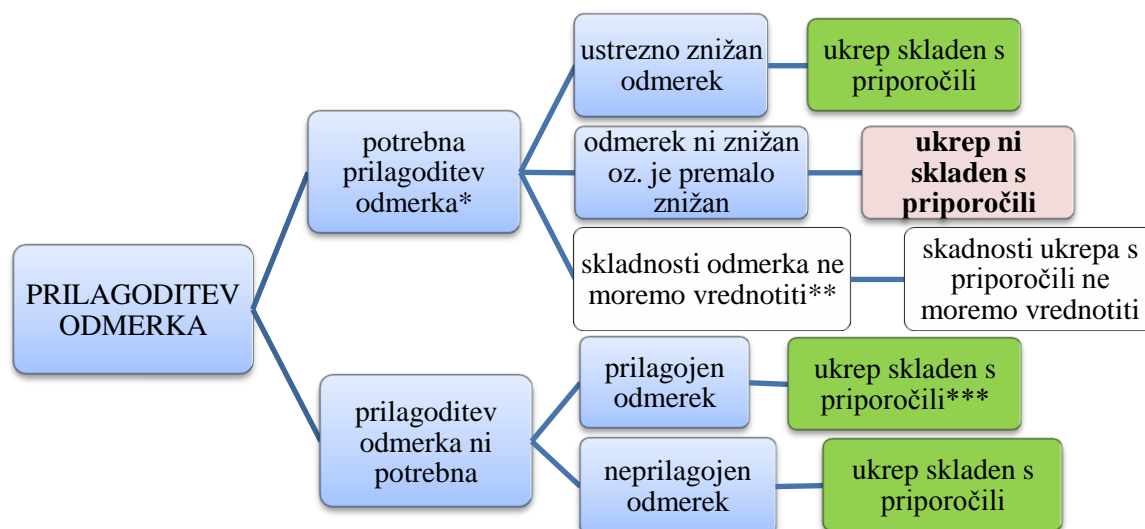
Možni ukrepi glede zamika terapije in/ali prilagoditve odmerka ter odločitev o njihovi skladnosti so predstavljeni v Shemah 1, 2 in 3.

Shema 1: Možni ukrepi glede zamika terapije in odločitev o njihovi skladnosti



* Zamik terapije je poleg hemNU lahko tudi posledica drugih NU ali poslabšanja splošnega zdravstvenega stanja bolnika. Ker drugih vzrokov nismo obravnavali, smo za skladnega s smernicami smatrali tudi tisti zamik, ki glede na tuja priporočila ni bil potreben.

Shema 2: Možni ukrepi glede prilagoditve odmerka in odločitev o njihovi skladnosti

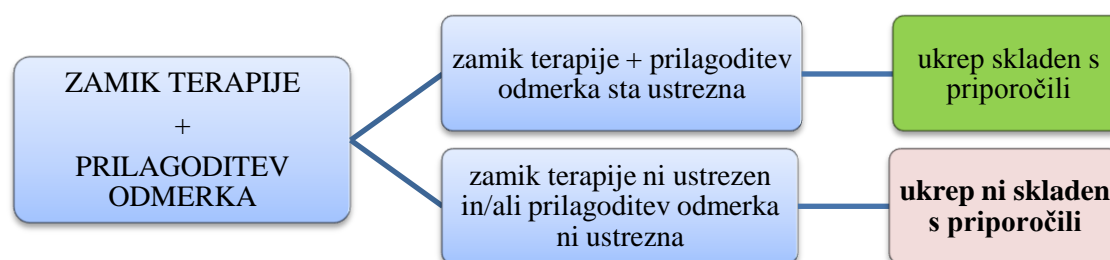


* Prilagajanje odmerka smo, odvisno od priporočil, preverjali za trenutno aplikacijo ali naslednjo predvideno aplikacijo KT.

** Nadaljnja KT je ukinjena, zato prilagoditve odmerka ob naslednji aplikaciji ne moremo vrednotiti.

*** Odmerek je skladen s smernicami tudi takrat, ko je prišlo do njegove prilagoditve, čeprav bi glede na priporočila lahko bil odmerek nespremenjen. Do prilagoditve odmerka je lahko prišlo zaradi drugih NU ali poslabšanja splošnega zdravstvenega stanja bolnika.

Shema 3: Možni ukrepi glede zamika terapije + prilagoditve odmerka in odločitev o njihovi skladnosti



Ustreznost prilagajanja odmerkov smo ugotavljali le za učinkovine, ki se aplicirajo intravensko. Nad predpisovanjem in prilagajanjem odmerkov peroralnih citostatikov (npr. kapecitabin) nismo imeli pregleda, saj ti na Naročilnicah niso bili navedeni.

V primerih, kjer je bil potreben zamik zdravljenja, smo iz pridobljenih datumov dejanskih in odpovedanih aplikacij KT preverjali, ali je bila napovedana aplikacija KT odpovedana oz. prestavljena ali ne. Ko je bila glede na tuja priporočila potrebna prilagoditev odmerka, smo primerjali prejet odmerek s predvidenim prilagojenim odmerkom. Prejet odmerek je

bil ustrezen, če ni bil višji od odmerka, navedenega v tujih priporočilih. Če je prejet odmerek odstopal znotraj 10 % od predvidenega, ga nismo smatrali za neskladnega. Odmerke, ki so bili znižani bolj kot jih predvidevajo priporočila, smo smatrali za ustrezne. Pri aplikacijah KT, kjer je bil potreben ukrep zamik terapije + prilagoditev odmerka, je bilo ravnanje ob hemNU skladno s priporočili, ko sta bila sočasno skladna zamik in odmerek KT.

Pri posameznem režimu zdravljenja smo vrsto potrebne prilagoditve predstavili s frekvenco in deležem. Izmed teh potrebnih prilagoditev zdravljenja smo s frekvenco in deležem predstavili prilagoditve, ki so bile skladne s priporočili. Na ta način smo dobili pregled nad tem, katere vrste ukrepov predvideva posamezen režim zdravljenja ter pri katerem režimu so prilagoditve najpogosteje neskladne.

V raziskavi nismo vrednotili primerov, pri katerih je prišlo do zamika zdravljenja in/ali prilagoditve odmerka, pa to zaradi vrednosti hematoloških parametrov ni bilo potrebno oz. za navedene primere laboratorijskih izvidov nismo pridobili.

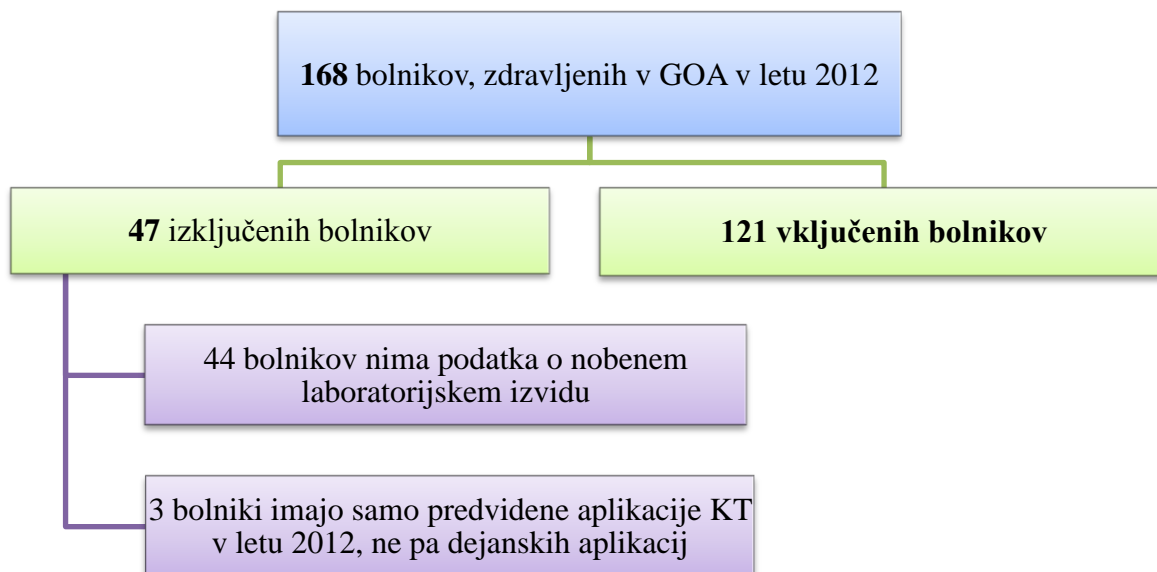
3.3.5. Celovitost podatkov za obravnavo bolnikov s hematološkimi neželenimi učinki v zdravstveni dokumentaciji

Iz pridobljene zdravstvene dokumentacije vključenih bolnikov smo izpisali število zavedenih aplikacij KT. To število smo primerjali s številom vseh prejetih aplikacij KT pri posameznem bolniku v letu 2012, ki smo ga pridobili iz Naročilnic. Na ta način smo pridobili frekvenco in delež tistih bolnikov, ki so imeli vse aplikacije KT zavedene v zdravstveni dokumentaciji, ter tistih, pri katerih aplikacije KT niso bile zavedene ali pa so bile zavedene le posamezne aplikacije. Prav tako smo beležili, koliko bolnikov je imelo laboratorijski izvid priložen zdravstveni dokumentaciji ter pri kolikšnem številu bolnikov je bila zabeležena uporaba rastnih dejavnikov.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V letu 2012 se je v GOA zdravilo 168 bolnikov, ki so imeli glede na podatke iz Naročilnic predvideno vsaj eno aplikacijo KT. V Shemi 4 je predstavljeno število bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo za spremljanje hemNU, ter razlogi za izključitev ostalih bolnikov iz raziskave.

Shema 4: Predstavitev vključenih in izključenih bolnikov



V raziskavo so bili vključeni tisti bolniki, za katere smo pridobili vsaj en laboratorijski izvid s hematološkimi parametri, ki na dan aplikacije KT ni bil starejši od štirih dni. Iz Naročilnic vključenih bolnikov smo skupno izpisali **1982** datumov **predvidenih aplikacij KT** v letu 2012. Od teh je bilo **dejanskih aplikacij 1307**, ostale pa so bile odpovedane oz. zamaknjene. Za **623/1982 (31,4 %)** aplikacij KT smo pridobili laboratorijske izvide.

Število aplikacij KT v letu 2012 se je med bolniki razlikovalo. To število je znašalo med 1 in 47, v povprečju pa je posamezen bolnik prejel 10,8 aplikacij KT. Načrtovane aplikacije KT so bile odpovedane oz. zamaknjene zaradi različnih vzrokov:

- NU predhodnih aplikacij KT;
- poslabšanje zdravstvenega stanja bolnika;
- spremenjen režim zdravljenja;
- spremenjen datum aplikacije, ki ni povezan z zgornjimi vzroki,
- organizacije dela v GOA (npr. v času praznikov).

Vzrokov odpovedi oz. zamika aplikacij KT, ki niso bili posledica hemNU, nismo vrednotili.

4.1. Osnovni podatki o vključenih bolnikih

– Starost in spol:

Vključeni bolniki so bili stari med 29 in 87 let. Mediana starosti je znašala 67 let. Med bolniki je bilo 59 moških (48,8 %) in 62 žensk (51,2 %).

– Diagnoza:

Frekvenca in delež bolnikov s posamezno diagnozo sta predstavljena v Preglednici III. Preglednica zajema podatke za bolnike iz naše raziskave in za bolnike vključene v slovenski Register raka za leto 2010.

Preglednica III: Frekvenca in delež bolnikov s posamezno diagnozo (25)

vrsta raka	GOA v letu 2012		Register raka za leto 2010
	frekvenca bolnikov	delež bolnikov (%)	delež bolnikov (%)
rak trebušne slinavke	61/121	50,4	2,5
rak žolčnika in žolčnih vodov	22/121	18,2	<2,5
rak želodca	19/121	15,7	3,6
metastatski rak debelega črevesja in danke	19/121	15,7	13,3

V raziskavi niso zajeti bolniki z vsemi tipi raki prebavil, ampak samo bolniki z rakom trebušne slinavke, rakom žolčnika in žolčnih vodov, rakom želodca in metastatskim rakom debelega črevesja in danke (mCRC). Bolniki z navedenimi diagnozami se namreč zdravijo ambulantno z intravensko KT v GOA UKC Ljubljana.

Vrstni red pogostosti diagnoz med bolniki, vključenimi v raziskavo, se ne ujema z vrstnim redom pogostosti diagnoz v celotni populaciji bolnikov z rakom v Sloveniji. (25) Do neujemanja je lahko prišlo zato, ker se bolniki z rakom prebavil zdravijo v različnih ustanovah (velik delež bolnikov se zdravi na Onkološkem inštitutu). V naši raziskavi so bili zajeti le bolniki zdravljeni v GOA. Bolniki z rakom prebavil, ki so se zdravili po

drugih načinov zdravljenja (radioterapija, kirurško zdravljenje) ali se niso zdravili, pa niso bili zajeti.

4.2. Režimi zdravljenja

Bolniki, vključeni v raziskavo, so se zdravili po 12 različnih režimih: **GEM, GEM-CAP, GEMOX, EOX, EOF, XELOX, XELOX-BEVA, XELOX-PAN, XELIRI-BEVA, FOLFOX, FOLFOX-BEVA** in **PAN**. (uporaba režimov je pojasnjena v Prilogi 1)

Od 121 bolnikov se jih je 8 (6,6 %) zdravilo po dveh različnih režimih. Frekvenca in delež bolnikov, ki je prejelo posamezen režim zdravljenja, sta predstavljena v Preglednici IV.

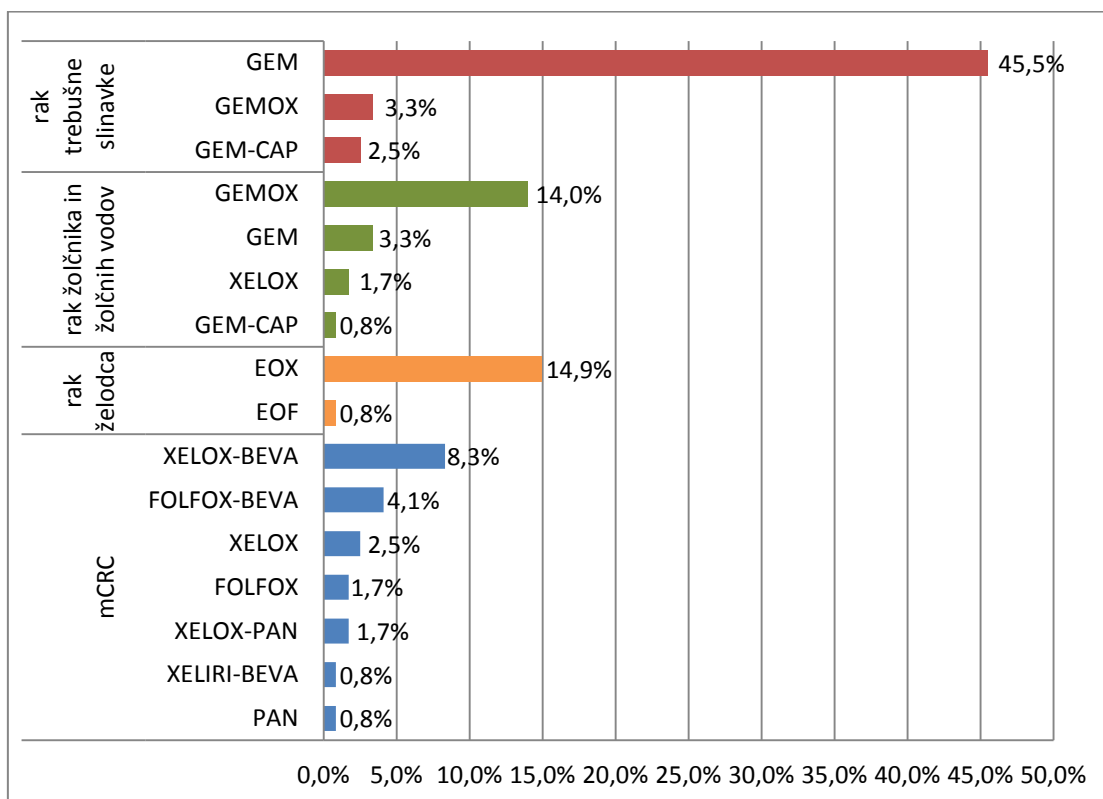
Preglednica IV: Frekvenca in delež bolnikov s posameznim režimom zdravljenja

ime režima	učinkovine v režimu			frekvenca bolnikov	delež bolnikov (%)
	A	B	C		
GEM	gemcitabin	/	/	59/121	48,8
GEMOX	gemcitabin	oksaliplatin	/	21/121	17,4
EOX	epirubicin	oksaliplatin	kapecitabin	18/121	14,9
XELOX-BEVA	kapecitabin	oksaliplatin	bevacizumab	10/121	8,3
XELOX	kapecitabin	oksaliplatin	/	5/121	4,1
FOLFOX-BEVA	5-FU	oksaliplatin	bevacizumab	5/121	4,1
GEM-CAP	gemcitabin	kapecitabin	/	4/121	3,3
FOLFOX	5-FU	oksaliplatin	/	2/121	1,7
XELOX-PAN	kapecitabin	oksaliplatin	panitumumab	2/121	1,7
PAN	panitumumab	/	/	1/121	0,8
EOF	epirubicin	oksaliplatin	5-FU	1/121	0,8
XELIRI-BEVA	kapecitabin	irinotekan	bevacizumab	1/121	0,8
skupaj				129*/121	106,7**

* Skupno število je večje kot število vseh bolnikov (121), ker je 8 bolnikov prejelo 2 različna režima zdravljenja.

** Skupni delež je večji od 100,0 %, ker smo delež bolnikov, zdravljenih s posameznim režimom, računali na število bolnikov (121), število vseh režimov pa je znašalo 129.

Delež bolnikov, ki je prejelo posamezen režim zdravljenja, je glede na diagnozo predstavljen na Sliki 1.



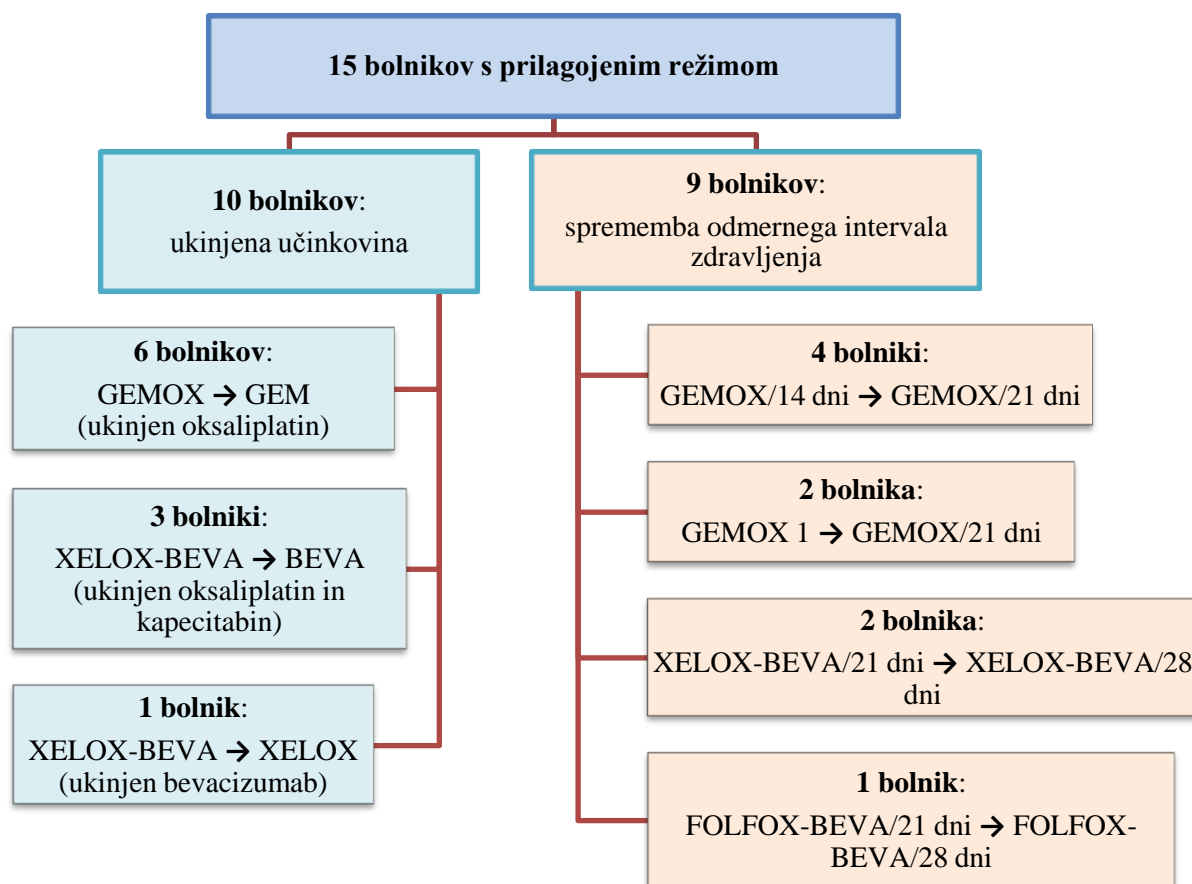
Slika 1: Delež bolnikov s posameznim režimom zdravljenja glede na diagnozo

Režimi zdravljenja, ki so jih prejeli bolniki v GOA, ter pogostost uporabe režimov pri posamezni diagnozi, so skladni s smernicami zdravljenja. (29, 31, 35, 56, 57)

4.2.1. Prilagoditve režimov zdravljenja

Prilagoditve režimov zdravljenja, ki jih izbrana tuja priporočila ne predvidevajo (ukinitve ene od učinkovin v sestavljenem režimu in/ali sprememba odmernega intervala aplikacije KT), smo opazili pri **15/121 bolnikih (12,4 %)**. Skupno smo zabeležili 19 sprememb režimov, saj je pri 4 bolnikih sočasno prišlo do ukinitve učinkovine in spremembe odmernega intervala. Shema 5 prikazuje, kakšne so bile spremembe režimov zdravljenja ter njihovo število.

Shema 5: Število bolnikov s posameznim prilagojenim režimom



Opazene prilagoditve režimov zdravljenja bi lahko bile posledica NU KT ali poslabšanja zdravstvenega stanja bolnika, vendar teh prilagoditev nismo vrednotili. Pri enem bolniku smo pred podaljšanjem odmernega intervala (GEMOX/14 dni → GEMOX/21 dni) zabeležili trombocitopenijo stopnje 3. Pri istem bolniku smo pred ukinitvijo oksaliplatina (GEMOX → GEM) zabeležili nevtropenijo stopnje 2. Pri ostalih primerih prilagoditve režimov zdravljenja nismo povezali s pojavom hemNU.

4.3. Pojavnost hematoloških neželenih učinkov

Izmed 623 aplikacij KT, za katere smo pridobili laboratorijske izvide, smo pri **290 aplikacijah KT (46,5 %)** ugotovili pojav hemNU glede na vsaj en hematološki parameter. Pri **32/623 aplikacijah KT (5,1 %)** pa je prišlo do pojava resnih hemNU.

Med bolniki je hemNU imelo **73/121 bolnikov (60,3 %)** ter resne hemNU **17/121 bolnikov (14,0 %)**.

Frekvenca in delež bolnikov z (resnimi) hemNU je glede na vrsto toksičnosti predstavljena v Preglednici V.

Preglednica V: Pojavnost (resnih) hemNU glede na vrsto toksičnosti

Vrsta toksičnosti	bolniki s hemNU		bolniki z resnimi hemNU	
	frekvenca	delež (%)*	frekvenca	delež (%)
levkopenija	41/121	33,9	5/121	4,1
nevtropenija	33/109	30,3	6/109	5,0
trombocitopenija	25/121	20,6	5/121	4,1
anemija	52/121	42,9	5/121	4,1

* Skupna vsota deležev je večja od 100 %, ker so nekateri bolniki imeli več vrst toksičnosti.

12 bolnikov ni imelo podatkov o številčni vrednosti nevtrofilcev, zato smo stopnjo nevtropenije spremljali le pri 109 bolnikih.

Frekvenca in delež bolnikov po posameznih stopnjah toksičnosti je predstavljena v Preglednici VI.

Preglednica VI: Pojavnost hemNU po stopnjah toksičnosti

Vrsta toksičnosti	bolniki brez hemNU		bolniki s hemNU							
	stopnja 0		stopnja 1		stopnja 2		bolniki z resnimi hemNU			
	stopnja 3		stopnja 4		stopnja 3		stopnja 4			
	fr.	delež (%)	fr.	delež (%)	fr.	delež (%)	fr.	delež (%)	fr.	delež (%)
levkopenija	80/121	66,1	18/121	14,9	18/121	14,9	4/121	3,3	1/121	0,8
nevtropenija	76/109	69,7	13/109	11,9	14/109	12,8	6/109	5,5	0/109	0,0
trombocitopenija	96/121	79,3	11/121	9,1	9/121	7,4	4/121	3,3	1/121	0,8
anemija	69/121	57,0	30/121	24,8	17/121	14,0	5/121	4,1	0/121	0,0

HemNU, ki se je najpogosteje pojavil pri bolnikih, je bil anemija (**42,9 %**). Pojav anemije kot posledice simptomov bolezni je bil zaveden v dokumentaciji 7 bolnikov (5,8 %). Pri teh bolnikih je bilo zavedeno, da se je pojavila hematemeza (bruhanje krvi) in/ali melena (kri v blatu), ki sta posledici krvavitev v prebavnem traktu. Za dvig konc. Hb so ti bolniki

prejeli transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Krvavitve so sicer lahko tudi posledica trombocitopenije. (2)

4.3.1. Primerjava pojavnosti hematoloških neželenih učinkov s podobnimi raziskavami

Rezultate o pojavnosti hemNU pri bolnikih, zdravljenih v GOA, smo primerjali s pojavnostjo hemNU med onkološkimi bolniki v podobnih raziskavah. Primerjava je predstavljena v Preglednici VII.

Preglednica VII: Primerjava pojavnosti hemNU s podobnimi raziskavami

Vrsta toksičnosti		Delež bolnikov (%)	
		Rezultati za GOA	Podobne raziskave
anemija	stopnja ≥ 1	42,9	30-90 (49)
	stopnja ≥ 2	18,1	ECAS: 15,2 (52) ACAS: 19 (53)
trombocitopenija	stopnja ≥ 1	20,6	21,8 (55)
	stopnja ≥ 2 + klinična izraženost*	11,5	11,2 (54)
nevtropenija	stopnja ≥ 2	18,3	45,1 (51)

* V naši raziskavi klinične izraženosti nismo vrednotili.

Rezultati o pojavnosti anemije in trombocitopenije med bolniki, zdravljenimi v GOA, so primerljivi z rezultati, ki jih dajejo podobne raziskave. Večje odstopanje opazimo pri pojavnosti nevtropenije, ki je v naši raziskavi bistveno manjša kot v literaturi. Na rezultate pojavnosti nevtropenije je v naši raziskavi lahko vplivalo tudi dejstvo, da je bil v laboratorijskih izvidih večkrat odsoten podatek o številu nevtrofilcev.

Raziskave, ki smo jih izbrali za primerjavo, so bile izvedene na veliko večjem številu bolnikov z različnimi malignimi obolenji in ne samo na skupini bolnikov z rakom prebavil. Ti bolniki so prejeli številne protitumorne učinkovine, ki jih bolniki, zdravljeni v GOA, ne prejemajo.

4.4. Prilagoditve zdravljenja ob hematoloških neželenih učinkih

Glede na priporočila za ravnanje ob pojavu hemNU med zdravljenjem s KT je bila prilagoditev zdravljenja potrebna pri **24/121 bolnikih (19,8 %)** za skupno **64/623 aplikacij KT (10,3 %)**.

4.4.1. Razlogi za prilagoditev zdravljenja

Priporočila, ki smo jih našli za uporabljene režime zdravljenja, predvidevajo prilagoditev zdravljenja ob znižanih vrednostih trombocitov in nevtrofilcev, za znižane vrednosti Hb in levkocitov pa prilagoditve v smernicah niso navedene. Vzrok za potrebno prilagoditev terapije je bil pri **46/64 (71,9 %)** aplikacijah KT **trombocitopenija**, pri **22/64 (34,4 %)** aplikacijah pa **nevtropenija**. Čeprav smo med bolniki opazili večjo pojavnost nevtropenije (30,3 %) kot trombocitopenije (20,6 %), je bila trombocitopenija veliko pogostejši vzrok potrebne prilagoditve zdravljenja. Vzrok so strožje zahteve glede prilagajanja zdravljenja v primeru trombocitopenije. (Priloga 1)

4.4.2. Potrebe po prilagoditvah zdravljenja pri posameznih bolnikih in aplikacijah kemoterapije

V Preglednici VIII in Preglednici IX je predstavljena frekvenca in delež (resnih) hemNU po posameznih režimih zdravljenja skupaj s frekvenco in deležem potrebnih prilagoditev zdravljenja za posamezen režim. Preglednica VIII zajema vključene bolnike, Preglednica IX pa aplikacije KT. (Pri režimih, ki niso navedeni, ni bilo pojava hemNU.)

Preglednica VIII: Pojavnost (resnih) hemNU in potrebnih prilagoditev terapije glede na bolnike

	bolniki s hemNU		bolniki z resnimi hemNU		bolniki s potrebnimi prilagoditvami	
	frekvenca	delež (%)	frekvenca	delež (%)	frekvenca	delež (%)
GEM	38/59	64,4	12/59	20,3	17/59	28,8
GEMOX	13/21	61,9	3/21	14,3	3/21	14,3
EOX	12/18	63,2	1/18	5,6	2/18	11,1
XELOX-BEVA	2/10	20,0	0/10	0,0	0/10	0,0
XELOX	3/5	60,0	0/5	0,0	0/5	0,0
FOLFOX-BEVA	2/5	40,0	0/5	0,0	1/5	20,0
GEM-CAP	3/4	75,0	1/4	25,0	2/4	50,0
XELOX-PAN	1/2	50,0	0/2	0,0	0/2	0,0
XELIRI-BEVA	1/1	100,0	0/1	0,0	0/1	0,0
vsota po posameznih režimih	75/125	60,0	17/125	13,6	25/125	20,0
dejanska vsota bolnikov*	73/121	60,3	17/121	14,0	24/121	19,8

*Do razlike med vsotami bolnikov po posameznih režimih ter med dejansko vsoto bolnikov je prišlo, ker so se nekateri bolniki zdravili po dveh različnih režimih. Nekateri iz med njih so utrpeli hemNU pri obeh režimih po katerih so bili zdravljeni.

Preglednica IX: Pojavnost (resnih) hemNU in potrebnih prilagoditev terapije glede na število aplikacij KT

	aplikacije KT s hemNU		aplikacije KT z resnimi hemNU		aplikacije KT s potrebnimi prilagoditvami	
	frekvenca	delež (%)	frekvenca	delež (%)	frekvenca	delež (%)
GEM	212/433	49,0	24/433	5,5	45/433	10,4
GEMOX	20/66	30,3	3/66	4,5	6/66	9,1
EOX	34/46	73,9	4/46	8,7	10/46	21,7
GEM-CAP	14/23	60,9	1/23	4,3	2/23	8,7
XELOX-BEVA	2/16	12,5	0/16	0,0	0/16	0,0
XELOX-PAN	2/13	15,4	0/13	0,0	0/13	0,0
FOLFOX-BEVA	3/11	27,3	0/11	0,0	1/11	9,1
XELOX	2/6	33,3	0/6	0,0	0/6	0,0
XELIRI-BEVA	1/2	50,0	0/2	0,0	0/2	0,0
vsota po posameznih režimih	290/616	47,1	32/616	5,2	64/616	10,4
dejanska vsota aplikacij KT*	290/623	46,5	32/623	5,1	64/623	10,3

* Do razlike med vsotami po posameznih režimih ter med dejansko vsoto aplikacij KT je prišlo, ker režimov, pri katerih ni prišlo do pojava (resnih) hemNU in potrebnih prilagoditev zdravljenja, nismo vključili v tabelo.

Iz rezultatov o deležu aplikacij KT s hemNU in s potrebnimi prilagoditvami lahko opazimo visoke deleže pri aplikacijah režima EOX. Za režim EOX so se hemNU in potrebe po prilagoditvah zdravljenja pojavili pri manjšem odstotku bolnikov kot pri GEM, vendar so se pri zdravljenju z EOX hemNU in potrebe po prilagoditvah pojavile pri več aplikacijah pri posameznem bolniku.

Za 3 najpogostejše režime zdravljenja v GOA (GEM, GEMOX, EOX) smo pogostost nastopa hemNU pri bolnikih primerjali s podatki iz podobnih raziskav (58, 59). Podatki so predstavljeni v Preglednici X.

Preglednica IV: Primerjava pogostosti resnih hemNU pri režimih GEM, GEMOX in EOX s podatki iz literature (58, 59)

Vrsta toksičnosti (stopnja ≥ 3)	GEM		GEMOX		EOX	
	podatki iz literature (%) N=156	podatki za GOA (%) N=59	podatki iz literature (%) N=157	podatki za GOA (%) N=21	podatki iz literature (%) N=266	podatki za GOA (%) N=18
nevtropenija	27,6	10,2	20,4	0,0	27,8	0,0
trombocitopenija	3,2	1,7	14,0	14,3	4,1	5,6
anemija	10,3	8,5	6,4	0,0	5,6	0,0

N=število vključenih bolnikov

Največje tveganje za pojav resne nevtropenije glede na podatke iz literature med izbranimi režimi predstavlja zdravljenje z GEM in EOX. Glede na raziskavo, ki primerja režima GEM in GEMOX, med njima ni signifikantne razlike v pojavu nevtropenije in anemije, do signifikantne razlike pa je prišlo pri pojavu trombocitopenije ($P=0,0007$) (58). Med bolniki, zdravljenimi v GOA, se je resna nevtropenija najpogosteje pojavila ob zdravljenju z režimom GEM. Resna trombocitopenija pa se je med izbranimi bolniki največkrat pojavila pri režimu GEMOX, kar se ujema s podatki iz literature. Prav tako se je skladno z literaturo resna anemija največkrat pojavila pri režimu GEM.

Podatki za GOA o pojavu resne nevtropenije, trombocitopenije in anemije so zaradi majhnega števila bolnikov, vsaj za režima GEMOX in EOX, lahko nezanesljivi. Poleg tega na rezultate lahko vpliva tudi zdravstveno stanje bolnika. Pri bolnikih z boljšim zdravstvenim stanjem se odločajo za kombinirano KT, ki sicer v splošnem predstavlja večje tveganje za pojav hemNU kot zdravljenje z eno protitumorno učinkovino, kar pa se med bolniki zdravljenimi v GOA ni pokazalo. Izjema je trombocitopenija, kjer sta kombinirana režima GEMOX in EOX izkazala večjo pojavnost resne trombocitopenije kot monoterapija z GEM.

4.4.3. Skladnost prilagoditev zdravljenja s smernicami

Frekvenca in delež potrebnih in ustreznih prilagoditev zdravljenja je za posamezen režim predstavljena v Preglednici XI.

Preglednica XI: Frekvenca in delež potrebnih in ustreznih prilagoditev zdravljenja glede na število aplikacij KT

		potrebne prilagoditve zdravljenja		vrsta potrebne prilagoditve zdravljenja		ustrezne prilagoditve zdravljenja		
režim	učinkovine v režimu	frekvenca	delež (%)		frekvenca	delež (%)	frekvenca	delež (%)
GEM	gemcitabin	45/433	10,4	zt	39/433	9,0	28/39	71,8
				po	6/433	1,4	6/6	100,0
EOX	epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin	10/46	21,7	zt+po	10/46	21,7	2/10	20,0
GEMOX	gemcitabin, oksaliplatin	6/66	9,1	zt	5/66	7,6	3/5	60,0
				zt+po	1/66	1,5	0/1	0,0
GEM-CAP	gemcitabin, kapecitabin	2/23	8,7	zt	2/23	0,9	0/2	0,0
FOLFOX-BEVA	5-FU, oksaliplatin, bevacizumab	1/11	9,1	zt+po	1/11	9,1	0/1	0,0
skupaj		64/623	10,3	zt	46/64	71,9	31/46	67,4
				po	6/64	9,4	6/6	100,0
				zt+po	12/64	18,8	2/12	16,7

zt = zamik terapije

po = prilagoditev odmerka

Neprimerno prilagojeno zdravljenje oz. prilagoditve ni bilo pri **13/24 bolnikih (54,2 %)** za skupno **25/64 aplikacij KT (39,1 %)**.

Zamik terapije in/ali prilagoditev odmerka smo opazili tudi pri bolnikih, ki niso imeli hemNU. Drugih vzrokov teh ukrepov nismo obravnavali.

Ob posameznem potrebnem ukrepu smo prišli do naslednjih opažanj:

– **zamik terapije:**

Zamik terapije je bil med vsemi tremi možnimi ukrepi najpogosteje predviden. Najpogosteje je bil priporočen pri režimu GEM, ki je bil sicer najpogosteje uporabljen režim.

– **prilagoditev odmerka:**

Pri zdravljenju po protokolu GEM smernice ob vrednostih nevtrofilcev med $0,5 \times 10^9/L$ in $1,0 \times 10^9/L$ in vrednostih trombocitov med $50 \times 10^9/L$ in $100 \times 10^9/L$ predvidevajo dva možna ukrepa:

- prilagoditev odmerka na 75 % polnega odmerka ali
- zamik terapije.

Pri 6 aplikacijah KT z GEM so se odločili za prilagoditev odmerka. Odmerek je bil povsod prilagojen v skladu s smernicami. Poleg navedenih 6 primerov smo ostale ukrepe, kjer je potekalo zdravljenje z GEM, obravnavali, kot da je bil potreben ukrep zamik terapije.

– **zamik terapije + prilagoditev odmerka:**

Pri 12 aplikacijah KT bi bilo glede na tuje smernice potrebno narediti zamik terapije do ustreznega dviga vrednosti hematoloških parametrov ter ob naslednji aplikaciji prilagoditi odmerek. Zamik je bil skladen s priporočili v **6/12** primerov (**50,0 %**). V ostalih primerih pa zamika niso naredili. Odmerek so ustrezno prilagodili v **5/12** primerih (**41,7 %**), pri 2/12 primerih odmerka niso prilagajali, v 5/12 primerih pa so odmerek prilagodili, vendar je bil še vedno višji kot ga navajajo smernice. Zamik in odmerek sta bila sočasno ustrezno prilagojena v **2/12** primerih (**16,7 %**). Najpogosteje je bil ukrep zamik terapije + prilagoditev odmerka potreben pri režimu zdravljenja EOX. V dveh primerih prilagoditve odmerka je bil odmerek dejansko še nižji kot ga priporočajo smernice. V obeh primerih je šlo za istega bolnika, ki se je zdravil po shemi EOX (namesto 75 % odmerka epirubicina je prejel 50 % odmerka in namesto znižanega odmerka oksaliplatina iz 130 mg/m² na 100 mg/m² je bolnik prejel 50 % odmerka oksaliplatina). V dokumentaciji je bilo zavedeno, da je bolnik imel stalno bicitopenijo (nevtropenijo in trombocitopenijo) v sklopu jetrne ciroze. Prilagoditve smo smatrali kot skladne s smernicami. Bolnica, ki se je zdravila z GEMOX terapijo, je imela ustrezen zamik terapije, odmerka pa niso prilagajali. Dodaten ukrep, ki smo ga po pojavu znižanih hematoloških parametrov ugotovili pri tej bolnici, je bil podaljšan odmerni interval zdravljenja (GEMOX/14 dni → GEMOX/21 dni).

Skladnost ravnanja smo primerjali med tremi najpogostejšimi režimi zdravljenja (GEM, EOX, GEMOX). Ukrepi so bili najpogosteje skladni pri zdravljenju z režimom GEM (34/45 GEM režimov; 75,6 %), najredkeje pa pri režimu EOX (2/10 EOX režimov; 20,0 %). Vzrok za več neskladij pri režimu EOX je lahko predviden dvojni ukrep ob pojavu hemNU (zamik terapije + prilagoditev odmerka). Režim GEM predvideva le enega od obeh ukrepov. Poleg tega je EOX za razliko od GEM sestavljen režim, kjer je ob pojavu hemNU potrebno odmerek prilagoditi vsem trem učinkovinam.

4.5. Celovitost podatkov za obravnavo bolnikov s hematološkimi neželenimi učinki v zdravstveni dokumentaciji

Pri bolnikih, vključenih v raziskavo, smo preverjali, ali je bila pri bolniku vsaka dejanska aplikacija KT zavedena v zdravstveni dokumentaciji. Rezultati so predstavljeni v Preglednici XII.

Preglednica XII: Zavedenost aplikacij KT v zdravstveni dokumentaciji

zavedenost aplikacij KT	frekvenca	delež
	bolnikov	bolnikov (%)
da (vse aplikacije)	29/121	24,0
delno (posamezne aplikacije)	34/121	28,1
ne (nobena aplikacija)	40/121	33,1
ni popisa	18/121	14,9

Kjer smo našli podatke o aplikacijah KT v zdravstveni dokumentaciji, so bili zavedeni naslednji podatki:

- diagnoza in podatki o pridruženih boleznih;
- odmerki apliciranih učinkovin;
- časovni potek aplikacije KT.

Podatki, ki so bili med temi popisi zavedeni le v nekaterih popisih, pa so bili:

- podatki o morebitnih akutnih zapletih med aplikacijo KT (npr. kolaps) ali pojavu NU po predhodnih aplikacijah KT (hemNU, parestezije, sindrom dlani in stopal, alopecija, slabost, bruhanje, ...);
- počutje bolnika pred aplikacijo KT;
- podatki o morebitnih prilagoditvah odmerkov;
- datumi načrtovanih diagnostičnih posegov;
- datumi naslednjih predvidenih aplikacij KT.

Laboratorijski izvidi so bili v bolnikovo dokumentacijo le redko priloženi. Pri 11/121 bolnikih (9,1 %) je bil v bolnikovi dokumentaciji prisoten vsaj en laboratorijski izvid, ki na dan aplikacije KT ni bil starejši od 4 dni.

Podatki o predpisovanju rastnih dejavnikov ob hemNU so bili zelo redki. Le pri 6/121 bolnikih (5,0 %) je bila zabeležena uporaba rastnih dejavnikov. V vseh primerih so uporabili pegilirani filgrastim.

4.6. Omejitve raziskave

Na rezultate pojavnosti hemNU ter na njihovo interpretacijo so lahko vplivali nekateri omejitveni dejavniki:

- V kolikšnem številu primerov je posamezna toksičnost posledica zdravljenja s KT, v kolikšnem številu primerov pa je posledica bolezni ali splošnega stanja bolnika, v naši raziskavi nismo vrednotili. Vrednotili smo le opažene znižane vrednosti hematoloških parametrov, nismo pa mogli oceniti točnih vzrokov zanje.
- Za vsako dejansko in predvideno aplikacijo KT nismo mogli pridobiti ustreznega laboratorijskega izvida. Ocena pojavnosti hemNU je tako lahko drugačna, kot bi bila, če bi imeli na voljo vse laboratorijske izvide bolnikov.
- Pri pridobljenih laboratorijskih izvidih je večkrat manjkal podatek o številu nevtrofilcev. Nevtropenijo je bilo zato težje vrednotiti kot levkopenijo, anemijo in trombocitopenijo. Ob primerjavi rezultatov s podobnimi raziskavami smo največje odstopanje opazili prav pri pojavnosti nevtropenije.
- Na pojavnost hemNU je lahko vplivalo število prejetih aplikacij KT, ki je med bolniki, vključenimi v raziskavo, zelo variiralo.
- Podobne raziskave pojavnosti hemNU, ki smo jih uporabili za primerjavo pojavnosti hemNU med bolniki zdravljenimi v GOA, so zajemale vse onkološke bolnike oz. bolnike s solidnimi tumorji in ne samo bolnikov z rakom prebavil.
- Vsi rezultati skladnosti ravnanja ob pojavu hemNU se nanašajo na izbrana tuja priporočila. Izbor drugih tujih priporočil iz drugačnih virov bi lahko spremenil rezultate skladnosti ravnanja.
- Zaradi precejšnje razlike v številu bolnikov, zdravljenih s posameznim režimom, je primerjava pojavnosti hemNU in skladnosti ukrepov ob hemNU med režimi zdravljenja lahko nezanesljiva.
- Zaradi pomanjkljivih zapisov o predpisovanju rastnih dejavnikov v dokumentaciji bolnikov, skladnosti njihovega predpisovanja ob pojavu hemNU nismo spremljali.

4.7. Predlagani ukrepi

Da bi izboljšali obravnavo bolnikov s hemNU v GOA, predlagamo naslednje ukrepe:

- Prilaganje laboratorijskih izvidov v zdravstveno dokumentacijo bolnikov ali beleženje vrednosti hematoloških parametrov v dokumentacijo za vsako aplikacijo KT.
- Izdelava priporočil za ravnanje ob pojavu hemNU za GOA, vključno z uporabo rastnih dejavnikov.
- Upoštevanje akreditacijskih standardov o beleženju podatkov ob aplikacijah KT.
- Vpeljava elektronsko vodene dokumentacije bolnikov v GOA. Ta bi vključevala elektronska naročila za pripravo intravenske KT Oddelku za pripravo citostatične terapije ter elektronsko dokumentiranje aplikacij KT.
- Redno prijavljanje hemNU regulatornim organom za globalno vodenje evidenc o pojavnosti hemNU.

5. SKLEP

Opravili smo pregled obravnave bolnikov s hemNU, zdravljenih v GOA. Pridobili smo oceno pojavnosti hemNU ter ugotovili skladnost ravnanja ob pojavu hemNU glede na tuja priporočila. Poleg tega smo pridobili oceno celovitosti podatkov za obravnavo bolnikov s hemNU v zdravstveni dokumentaciji.

Sklepi, do katerih smo prišli, so:

1. Med bolniki se je najpogosteje pojavila anemija (52/121 bolnikov; 42,9 %). Anemiji sta sledili levkopenija (41/121 bolnikov; 33,9 %) in nevtropenija (33/109 bolnikov; 30,3 %), najredkeje pa je nastopila trombocitopenija (25/121 bolnikov; 20,6 %). Med resnimi hemNU je bila po pogostosti prva nevtropenija (6/109 bolnikov; 5,0 %), anemija, levkopenija in trombocitopenija pa so se pojavile v enakem deležu (5/121 bolnikov; 4,1 %).

Naša ocena pojavnosti anemije in trombocitopenije stopnje ≥ 2 med bolniki, zdravljenimi v GOA, je primerljiva z ocenami podobnih raziskav med ostalimi onkološkimi bolniki v Sloveniji. Pojavnost nevtropenije stopnje ≥ 2 je bila v naši raziskavi nižja kot jo navajajo druge raziskave.

2. Razlike v pogostosti pojava hemNU med režimi zdravljenja smo spremljali le med tremi najpogosteje uporabljenimi režimi zdravljenja v GOA (GEM, GEMOX in EOX). Bolniki, zdravljeni z GEM, so v naši raziskavi imeli največjo pojavnost resne nevtropenije, ki se glede na literaturne podatke med izbranimi režimi najpogosteje pojavlja pri režimu EOX in GEM. Primerjava pojavnosti resne trombocitopenije in anemije med režimi se je prav tako ujemala z literaturnimi podatki. Podatki za GOA so lahko nezanesljivi predvsem zaradi majhnega števila bolnikov, ki se je zdravilo po režimu GEMOX in EOX. Med vsemi aplikacijami KT je najpogosteje prišlo do vseh tipov hemNU pri aplikaciji režima EOX, saj so se ti pri posameznem bolniku ponavljali pri več zaporednih aplikacijah.
3. Najpogostejši potreben ukrep zaradi hemNU je bil glede na tuja priporočila zamik terapije do ustreznega dviga hematoloških parametrov. Ostala ukrepa, ki sta bila še predvidena, sta bila prilagoditev odmerka ter zamik terapije + prilagoditev odmerka. Ravnanje ni bilo skladno s priporočili pri 25/64 aplikacijah KT (39,1 %), kjer so bile potrebne prilagoditve zaradi hemNU. Prilagoditev odmerka je bila skladna v 6/6

primerih (100,0 %), zamik terapije v 31/46 primerih (67,4 %) in zamik terapije + prilagoditev odmerka v 2/12 primerih (16,7 %).

S primerjavo skladnosti ravnanja ob pojavu hemNU med 3 najpogostejšimi režimi, so bili ukrepi najpogosteje skladni pri režimu GEM (34/45 GEM režimov; 75,6 %), najredkeje pa pri režimu EOX (2/10 EOX režimov; 20,0 %).

Podatki kažejo na potrebo po uveljavitvi priporočil za ukrepanje ob pojavu hemNU za GOA.

4. Podatki o aplikaciji KT so v zdravstveni dokumentaciji pogosto manjkali. Vse aplikacije so bile zabeležene pri 29/121 bolnikih (24,0 %). Za vsaj eno aplikacijo KT je bil laboratorijski izvid priložen v dokumentacijo pri 11/121 bolnikih (9,1 %).

6. LITERATURA

- (1) Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al.: Rang and Dale's Pharmacology, 7th ed., Elsevier, 2012: 718-733
- (2) Alldredge B et al.: Koda Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 10th ed., Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013: 2080-2082, 2090-2106, 2109-2115
- (3) Onkološki inštitut; Osnovna dejstva o raku: http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/osnovna_dejstva_o_raku/ (Dostop: 15.9.2015)
- (4) Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, 2. izdaja, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 2011: 114-124, 140-146
- (5) Novaković S: Karcinogeneza – nastanek rakastih celic. Onkologija 2006; letnik X, št. 2: 99-102 (Dostop: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/2_2006_9.pdf (15.9.2015))
- (6) Slovenski medicinski slovar: <http://www.termania.net/> (Dostop: 15.9.2015)
- (7) NCI Dictionary of Cancer Terms: <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=45301> (Dostop: 15.9.2015)
- (8) BC Cancer Agency; Cancer Treatment: <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/CancerTreatment/default.htm> (Dostop: 15.9.2015)
- (9) Onkološki inštitut; Sodobne metode zdravljenja raka: http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/zdravljenje/sodobne_metode_zdravljenja_raka/ (Dostop: 15.9.2015)
- (10) BC Cancer Agency, Cancer Treatment: <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/CancerTreatment/RadiationTherapy/default.htm> (Dostop: 3.4.2014)
- (11) Pajk B: Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. Onkologija 2007; letnik XI, št. 2: 131-139. (Dostop: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija_december_2007_web_114.pdf (15.9.2015))
- (12) Obreza A: Sintezne zdravilne učinkovine v onkologiji. Farmaceutski vestnik 2009; 60: 48-60.
- (13) Inštitut za varovanje zdravja-register zdravil; ATC klasifikacija: http://www.ivz.si/register/RZ_ATCL.HTM (Dostop: 15.9.2015)

- (14) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (18): 1691-1703
- (15) Novaković S et al.: *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*, 1. izdaja, Mladinska knjiga, Ljubljana, 2009: 156-183, 316-333, 222-236
- (16) Kos J: *Biološka zdravila pri raku*. *Farmacevtski vestnik* 2009; 60: 61-6
- (17) Štrukelj B, Kos J: *Biološka zdravila: Od gena do učinkovine*, 1. izdaja, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana 2007: 315-319
- (18) Herceptin® (trastuzumab), povzetek glavnih značilnosti zdravila, Roche, odobreno avgust 2000
- (19) Erbitux® (cetuximab), povzetek glavnih značilnosti zdravila, Merck, odobreno junij 2004
- (20) Vectibix® (panitumumab), povzetek glavnih značilnosti zdravila, Amgen, odobreno junij 2009
- (21) Provenge®, povzetek glavnih značilnosti zdravila, Dendreon, odobreno oktober 2013
- (22) *Clinical Pharmacy Guide: Chemotherapy Assessment and Review*, 3th ed. (online version), British Columbia Cancer Agency, July 2013: 23-30, 87-88 (Dostop: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/13FD07CF-D96C-4864-82AF-2795CF73CF66/65295/ClinicalPharmacyGuideJuly112013.pdf>)
- (23) Fras A.P: *Onkologija*, Katedra za onkologijo in radioterapijo in Onkološki inštitut v Ljubljani, Ljubljana, 1994: 121-127
- (24) LWW Oncology; Health Library:
<http://www.lwwoncology.com/UnauthIndex.aspx?ReturnUrl=%2f> (Dostop: 8.4.2015)
- (25) *Epidemiologija in register raka; Rak v Sloveniji 2010*: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2010.pdf (Dostop: 15.9.2015)
- (26) Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*, 3. izd., Littera picta, Ljubljana 2011: 534, 583-584, 601-607, 628-630, 722-724
- (27) NCI Cancer Topics, Esophageal Cancer Treatment:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/Patient/page4> (Dostop: 8.4.2015)
- (28) Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D: Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 51-6

- (29) Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D: Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 57-63
- (30) Gravalos C, Jimeno A: HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (9): 1523-1529 (Dostop: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/19/9/1523.full.pdf+html> (14.4.2014))
- (31) Seufferlein T, Bachet J.B, Van Cutsem E, Rougier P: Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 33-40
- (32) NCI Cancer Topics, Small Intestine Cancer Treatment: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/smallintestine/HealthProfessional> in <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/smallintestine/Patient/page4> (Dostop: 15.9.2015)
- (33) American Cancer Society, Small Intestine Cancer: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003140-pdf.pdf> (Dostop: 15.9.2015)
- (34) NCI Cancer Topics, Anal Cancer Treatment: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/Patient> (Dostop 15.9.2015)
- (35) Eckel F, Brunner T, Jelic S: Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 40-44
- (36) EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma: *J. Hepatol.* 2012; 56: 908-943
(http://www.easl.eu/assets/application/files/d38c7689f123edf_file.pdf (Dostop: 15.9.2015))
- (37) NCI Cancer Topics, Adult Primary Liver Cancer Treatment: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-primary-liver/Patient/page4#_58 (Dostop: 15.9.2015)
- (38) Genentech BioOncology; Toxicity criteria in oncology/hematology clinical trials: <http://www.biooncology.com/clinical-trials/clinical-endpoints/toxicity-criteria> (Dostop: 15.9.2015)
- (39) NCI; Gastrointestinal complications for health professionals: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/gastrointestinalcomplications/HealthProfessional/page2> (Dostop:15.9.2015)

- (40) Schimmel K, Richel D, Van den Brink R, Guchelaar H: Cardiotoxicity of Citotoxic Drugs. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30 (2): 181-191
(<https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/handle/1887/12298/06.pdf?sequence=11>
(Dostop: 15.9.2015))
- (41) DeLeve L.D: Hepatotoxicity by Anticancer Therapy. *Holland-Frei Cancer Medicine*, 6th edition, BC Decker, 2003. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12879/> (Dostop: 15.4.2015))
- (42) Nielsen E: Chemotherapy-Induced Neurotoxicity: Assessment and interventions for patients at risk. *Am. J. Nurs.* 2002; 102: 16-19
(http://journals.lww.com/ajnonline/fulltext/2002/04001/chemotherapy_induced_neurotoxicity_assessment_and.4.aspx (Dostop: 15.9.2015))
- (43) Cancer Research UK, General side effects of hormone therapy: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/hormone/general-side-effects-of-hormone-therapy> (Dostop: 15.9.2015)
- (44) Kurtin S: Myeloid Toxicity of Cancer Treatment. *JADPRO* 2012; 3: 209-224
- (45) Thöml H, Diem H, Haferlach T: *Colored Atlas of Hematology, Practical Microscopic and Clinical Diagnosis*, 2nd ed., Thieme, Stuttgart-New York, 2004: 2-7
- (46) Dean L: Blood Groups and Red Cell Antigens, National Center for Biotechnology Information 2005: Chapter 1
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/?term=blood%20groups> (Dostop: 15.9.2015))
- (47) Zver S: Nevtropenija pogost in nevaren neželen učinek kemoterapije (publikacija), Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, Ljubljana, 2013: 8-31
- (48) Walker R, Edwards C: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2nd ed., Churchill Livingstone, Toronto, 1999: 763-773
- (49) Rodgers GM, Becker PS, Blinder M: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. *JNCCN* 2012; 10 (5): 628-653
- (50) Jezeršek Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. *Onkologija* 2002; 6 (1): 38-9. (<http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/1-2002-jezersek.pdf> (Dostop: 15.9.2015))
- (51) Repetto L: Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 72 (2): 170-179

- (52) Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeier C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D: The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *EJC* 2004; 40 (15): 2293-2306
- (53) Seshadri T, Prince HM, Bell DR, Coughlin PB, James PP, Richardson GE, Chern B, Briggs P, Norman J, Olver IN, Karapetis C, Stewart J: The Australian Cancer Anaemia Survey: a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. *MJA* 2005; 182 (9): 453-457
- (54) Hitron A, Steinke D, Sutphin S, Lawson A, Talbert J, Adams V: Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *J. Oncol. Phar. Pract.* 2010; 17 (4): 312-319
- (55) Ten Berg M, van den Bemt P, Shantakumar S, Bennett D, Voest E, Huisman A, van Solinge W, Egberts T: Thrombocytopenia in Adult Cancer Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. *Drug Saf.* 2011; 34 (12): 1151-1160
- (56) NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf (Dostop: 15.9.2015)
- (57) E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger, D. Arnold: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (3): 1-9
- (58) Louvet C, Labianca R, Hammel O: 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): 3509-3516
- (59) Waddell T, Chau I, Cunningham D: Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (6): 481-489
- (60) EOF; Juravinski Cancer Center, odobreno: 14.11.2008:
<http://jcc.hhsc.ca/workfiles/PHARMACY/GI-EOF.PDF> (Dostop: 15.9.2015)

- (61) EOX; NHS, South East London Cancer Network, odobreno 13.1.2012:
http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/40359/OG_EOX_protocol_V1.0.pdf
(Dostop: 29.4.2014)
- (62) Oxaliplatin Drug Monograph; Drug Formulary, odobreno december 2013:
<https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760> (Dostop:
6.5.2014)
- (63) MAYO Regimen; NHS, South East London Cancer Network, odobreno 29.1.2010:
http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/40613/CRC_Mayo%20Regimen_protocol_V1.0.pdf (Dostop: 11.6.2014)
- (64) Bevacizumab Drug Monograph; Drug Formulary, odobreno april 2014:
<https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760> (Dostop:
6.5.2014)
- (65) GEMC Regimen Monograph, Gemcitabine (Advanced); Drug Formulary, odobreno
8.7.2013: <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760>
(Dostop: 14.5.2014)
- (66) PNTM Regimen Monograph, Panitumumab; Drug Formulary, odobreno maj 2014:
<https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760> (Dostop:
9.6.2014)
- (67) BCCA Protocol Summary for Palliative Combination Chemotherapy for Metastatic
Colorectal Cancer Using Irinotecan, Bevacizumab and Capecitabine; odobreno 1.3.2014:
http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/C0A8933B-3AAD-4EBA-A95C-4552A0A060C9/68927/GICIRB_Protocol_1Mar2014.pdf (Dostop: 29.4.2014)
- (68) XELOX(-BEVA) Regimen Monograph; Drug Formulary, odobreno 5.12.2013:
<https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=10760> (Dostop:
6.5.2014)

7. PRILOGE

7.1. Priloga 1: Seznam tujih priporočil za ravnanje ob pojavu hematoloških neželenih učinkov

1. **EOF:** epirubicin 50 mg/m² 1. dan,
oksaliplatin 130 mg/m² 1. dan,
5-FU 200 mg/m² 1., 8. in 15. dan.
Cikel traja 21 dni. (Preglednica XIII)

Preglednica XIII: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režim EOF (60)

št. nevtrofilcev (x10 ⁹ /L)	št. trombocitov (x10 ⁹ /L)	Ukrep	Odmerki
≥ 1,5	≥ 100	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
< 1,5	< 100	Zamik terapije za 1 teden	100 % odmerek

2. **EOX:** epirubicin 50 mg/m² 1. dan,
oksaliplatin 130 mg/m² 1. dan,
kapecitabin 625 mg/m² 2x dnevno 1.-14. dan.
Cikel traja 21 dni. (Preglednica XIV)

Preglednica XIV: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režim EOX (61)

št. nevtrofilcev (x10 ⁹ /L)	št. trombocitov (x10 ⁹ /L)	Ukrep	Odmerki
≥ 1,0	≥ 75	Nadaljevanje terapije	100 % odmerki
0,5-0,9	50-74	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,0 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	epirubicin: 75 % odmerka oksaliplatin: 75 % odmerka kapecitabin: 100 % odmerek
< 0,5	25-49	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,0 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	epirubicin: 50 % odmerka oksaliplatin: 75 % odmerka kapecitabin: 100 % odmerek
	< 25	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,0 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	epirubicin: ukinitev oksaliplatin: 75 % odmerka kapecitabin: 100 % odmerek

3. FOLFOX-(BEVA) 1: 5-FU 425 mg/m² 1.-5. dan,
 oksaliplatin 100 mg/m² 1. dan,
 bevacizumab 7,5 mg/kg 1. dan.
 Cikel traja 21 dni. (Preglednica XV)

4. FOLFOX-(BEVA) 2: 5-FU 425 mg/m² 1.-5. dan,
 oksaliplatin 100 mg/m² 1. dan,
 bevacizumab 7,5 mg/kg 1. in 14. dan.
 Cikel traja 28 dni. (Preglednica XV)

*Preglednica XV: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režima FOLFOX-(BEVA) 1 in 2**
 (62, 63)

	<i>št. nevtrofilcev (x10⁹/L)</i>	<i>št. trombocitov (x10⁹/L)</i>	<i>Ukrep</i>	<i>Odmerki</i>
5-FU	≥ 1,0	≥ 100	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
	< 1,0	< 100	Zamik terapije za 1 teden	75 % odmerek
OKSALIPLATIN	≥ 1,5	≥ 75	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
	1,0-1,4	50-74	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,5 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	100 % odmerek
	< 1,0	< 50	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,5 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	75 % odmerek

*Za režim zdravljenja FOLFOX-(BEVA) nismo našli ustreznih priporočil, zato smo upoštevali priporočila ločeno za 5-FU-LV (režim Mayo), oksaliplatin in bevacizumab. Za nadaljevanje terapije po režimu FOLFOX-(BEVA) smo upoštevali mejo za št. nevtrofilcev ≥ 1,5x10⁹/L, za št. trombocitov pa ≥ 100x10⁹/L. Pri posameznem režimu smo namreč upoštevali strožji kriterij.

Za bevacizumab prilagajanje odmerka zaradi hemNU ni predvideno. (64)

5. GEM: gemcitabin 1000 mg/m² 1., 8., 15. dan.

Cikel traja 28 dni. (Preglednica XVI)

6. GEM-CAP: gemcitabin 1000 mg/m² 1., 8. in 15. dan,

kapecitabin 650 mg/m² 2x dnevno 1.-14. dan.

Cikel traja 21 dni. (Preglednica XVI)

Preglednica XVI: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režima GEM in GEM-CAP (65)

	št. nevtrofilcev ($\times 10^9/L$)	št. trombocitov ($\times 10^9/L$)	Ukrep	Odmerek gemcitabina
1. dan cikla	$\geq 1,5$	≥ 100	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
8. ali 15. dan cikla	$> 1,0$	> 100	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
	0,5-1,0	50-100	*Izpustitev odmerka ali prilagoditev odmerka	100 % ali 75 % odmerek
	$< 0,5$	< 50	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev $\geq 0,5 \times 10^9/L$ in št. trombocitov $\geq 50 \times 10^9/L$	Glede na nove vrednosti št. nevtrofilcev in trombocitov: 100 % ali 75 % odmerek

*Če 8. ali 15. dan cikla zdravljenja z gemcitabinom št. nevtrofilcev znaša $0,5-1,0 \times 10^9/L$ ali št. trombocitov znaša $50-100 \times 10^9/L$, sta možni 2 različni prilagoditvi terapije. Bodisi na predviden dan zdravljenja izpustimo odmerek, bodisi odmerek znižamo na 75 % polnega odmerka.

7. GEMOX 1: oksaliplatin 100 mg/m^2 1. dan,

gemcitabin 1000 mg/m^2 1., 8. in 15. dan.

Cikel traja 28 dni. (Preglednica XVII)

8. GEMOX 2: oksaliplatin 100 mg/m^2 1. dan,

gemcitabin 1000 mg/m^2 1. dan.

Cikel traja 21 dni. (Preglednica XVII)

9. GEMOX 3: oksaliplatin 100 mg/m^2 1. dan,

gemcitabin 1000 mg/m^2 1. dan.

Cikel traja 14 dni. (Preglednica XVII)

Preglednica XVII: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režime GEMOX 1, GEMOX 2 in GEMOX 3 (62, 65)

	št. nevtrofilcev ($\times 10^9/L$)	št. trombocitov ($\times 10^9/L$)	Ukrep	Odmerki	
OKSALIPLATIN	$\geq 1,5$	$\geq 75^*$	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek	
	1,0-1,4	50-74	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$ in št. trombocitov $\geq 75 \times 10^9/L$	100 % odmerek	
	$< 1,0$	< 50	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$ in št. trombocitov $\geq 75 \times 10^9/L$	75 % odmerek	
GEMCITABIN	1. dan cikla	$\geq 1,5$	$\geq 100^*$	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
	8. ali 15. dan cikla	$> 1,0$	> 100	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
		0,5-1,0	50-100	**Izpustitev odmerka ali prilagoditev odmerka	100 % ali 75 % odmerek
		$< 0,5$	< 50	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev $\geq 0,5 \times 10^9/L$ in št. trombocitov $\geq 50 \times 10^9/L$	Glede na nove vrednosti št. nevtrofilcev in trombocitov: 100 % ali 75 % odmerek

*Za režime zdravljenja GEMOX nismo našli ustreznih priporočil, zato smo upoštevali priporočila ločeno za oksaliplatin in gemcitabin. Na prvi dan cikla terapije po režimu GEMOX smo za nadaljevanje terapije upoštevali mejo za št. nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$, za št. trombocitov pa $\geq 100 \times 10^9/L$. Pri posamezni učinkovini smo namreč upoštevali strožji kriterij.

** Ko 8. ali 15. dan cikla zdravljenja z gemcitabinom št. nevtrofilcev znaša $0,5-1,0 \times 10^9/L$ ali št. trombocitov znaša $50-100 \times 10^9/L$, sta možni 2 različni prilagoditvi terapije. Bodisi na predviden dan zdravljenja izpustimo odmerek, bodisi odmerek znižamo na 75 % polnega odmerka.

10. PAN: panitumumab 6 mg/kg 1. dan,

Cikel traja 14 dni.

Prilagajanje terapije zaradi hemNU ni predvideno. (66)

11. XELIRI-BEVA: irinotekan 200 mg/m^2 1. dan (pri prvem ciklu),

irinotekan 250 mg/m^2 1. dan (če po prvem ciklu ni signifikantne toksičnosti),

bevacizumab 7,5 mg/kg 1. dan,

kapecitabin 800 mg/m^2 1.-14. dan (prvi cikel),

kapecitabin 1000 mg/m² 1.-14. dan (če po prvem ciklu ni signifikantne toksičnosti).

Cikel traja 21 dni. (Preglednici XVIII in XIX)

Pri shemi XELIRI-BEVA je za prilagajanje odmerkov irinotekana in kapecitabina ob NU potrebno upoštevati t.i. nivoje odmerkov. Pred pojavom NU je nivo odmerka lahko na nivoju 0 ali na nivoju +1. (Preglednica XVIII)

Preglednica XVIII: Nivoji odmerkov irinotekana in kapecitabina (67)

Nivo odmerka	+1	0	-1	-2
irinotekan	250 mg/m ²	200 mg/m ²	150 mg/m ²	ne nadaljuj
kapecitabin	1000 mg/m ²	800 mg/m ²	500 mg/m ²	ne nadaljuj

Preglednica XIX: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režim XELIRI-BEVA (67)

št. nevtrofilcev (x10 ⁹ /L)	št. trombocitov (x10 ⁹ /L)	Ukrep	Odmerki irinotekana in kapecitabina
≥ 1,5	≥ 75	Nadaljevanje terapije	ohrani nivo odmerka
1,0-1,4	50-74	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,5 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	ohrani nivo odmerka
0,5-0,9	10-49	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,5 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	znižaj odmerek za 1 nivo
< 0,5	< 10,0	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev ≥ 1,5 x10 ⁹ /L in št. trombocitov ≥ 75 x10 ⁹ /L	znižaj odmerek za 2 nivoja

12. XELOX-(BEVA) 1: oksaliplatin 130 mg/m² 1. dan,

kapecitabin 1000 mg/m² 1.-14. dan,

(bevacizumab 7,5 mg/kg 1. dan).

Cikel traja 21 dni. (Preglednica XX)

Preglednica XX: Priporočila za ravnanje ob hemNU za režim XELOX-(BEVA) 1* (68)

št. nevtrofilcev ($\times 10^9/L$)	št. trombocitov ($\times 10^9/L$)	Ukrep	Odmerek oksalipatina
$\geq 1,5$	≥ 100	Nadaljevanje terapije	100 % odmerek
1,0-1,4	50-99	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$ in št. trombocitov $\geq 100 \times 10^9/L$	100 % odmerek
$< 1,0$	< 50	Zamik terapije, dokler ni št. nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$ in št. trombocitov $\geq 100 \times 10^9/L$	75 % odmerek

*Ob hemNU prilagajanje odmerka ni predvideno za bevacizumab. Za kapecitabin ni potrebno prilagajati odmerka, če NU niso življenje ogrožajoči (razen za gastrointestinalne, dermatološke toksičnosti in hiperbilirubinemije).

13. XELOX-(BEVA) 2: oksalipatin 130 mg/m^2 1. dan,

kapecitabin 1000 mg/m^2 1.-14. dan,

(bevacizumaba $7,5 \text{ mg/kg}$ 1. in 15. dan).

Cikel traja 28 dni.

Za režim XELOX-(BEVA) 2 nismo našli ustreznih priporočil, zato smo upoštevali priporočila za oksalipatin. (Preglednica XV)

7.2. Priloga 2: Odobritev Komisije za medicinsko etiko



KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.
Kristina Homec, abs. mag. študija farm.
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Asist. mag. Andreja Čufar, mag. farm.
Matej Dobravc Verbič, mag. farm.
Lekarna UKC Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
KO za gastroenterologijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Štev.: 133/02/14
Datum: 6. 5. 2014

Spoštovani,

z datumom 6. 2. 2014 ste Komisiji za medicinsko etiko (KME) poslali v etično presojo predlog raziskave z naslovom:

“Pregled hematoloških neželenih učinkov pri zdravljenju onkoloških bolnikov v gastro-onkološki ambulanti KO za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in pregled predpisovanja kemoterapije v primeru teh neželenih učinkov.” Magistrska naloga Kristine Homec, mentor prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm., somentor Matej Dobravc Verbič, mag. farm.

KME je obravnavala vlogo na seji 18. februarja 2014. Načeloma bi potrebovali privolitev pacientov za vpogled v njihovo zdravstveno dokumentacijo, vendar vas KME odvezuje od te zahteve, če boste podatke uporabili izključno anonimno.

Lep pozdrav,

prof. dr. Jože Trontelj
predsednik Komisije RS za medicinsko etiko

zanj: dr. Božidar Voljč, dr. med.

Naslov:

Komisija RS za medicinsko etiko, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
Telefon: 01/522-1509, telefaks: 01/522-1533, naslov za elektronsko pošto: Tone.Zakelj@kclj.si
<http://www.kme-nmec.si/>