

**SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV
KEMOTERPIJE PRI BOLNIKIHZ
DROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM
(diplomska naloga)**

Dita Pleterski

**Mentor: prof. dr. Aleš Marhar
Somentor: doc. dr. Mitja Košnik**

Ljubljana, 2005

Drobnocelični pljučni rak

ZNAČILNOSTI

- 15% vseh pljučnih rakov**
- 60-70% z zasevki**
- agresiven klinični potek brez zdravljenja**
- visoka odzivnost na kemoterapijo in radioterapijo**

Drobnocelični pljučni rak

DELITEV in ZDRAVLJENJE

□ Omejena oblika

- Tumor omejen na eno polovico prsnega koša (eno radiacijsko polje)
- Kemoterapija in radioterapija

□ Razširjena oblika

- Tumor izven meja omejene oblike in prisotnost oddaljenih zasevkov
- Kemoterapija

Drobnocelični pljučni rak

ZGODOVINA ZDRAVLJENJA

1960 Ciklofosfamid pokaže izboljšanje preživetja v primerjavi z BSC.

ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, metotreksat

1970 Kombinirana terapija prevlada nad monoterapijo.

CAV smatran kot zlati standard.

EP učinkovit pri CAV neodzivnih bolnikih.

cisplatin, etopozid

1980 EP postane globalna standardna terapija.

1990 Predstavljene nove učinkovine.

Irinotekan+Cisplatin boljši od EP.

paklitaksel, docetaksel, irinotekan, topotekan, gemcitabin, vinorelbin

Citostatska kemoterapija

STANDARDNE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

□ **Omejena oblika**

- EP: etopozid + cisplatin + 4500 cGy radioterapije prsnega koša.
- EPV: etopozid + cisplatin + vinkristin + 4000-4500 cGy radioterapije prsnega koša.

□ **Razširjena oblika**

- CAV: ciklofosfamid + doksorubicin + vinkristin.
- CAE: ciklofosfamid + doksorubicin + etopozid.
- EP ali EC: etopozid + cisplatin ali karboplatin.
- ICE: ifosfamid + karboplatin + etopozid.
- Cisplatin + irinotekan.

Citostatiki (ATC: L01) ZNAČILNOSTI (FD/FK)

□ Farmakodinamika:

- Citotoksično delovanje načeloma ni specifično za nobeno fazo celičnega cikla, je pa specifično za celični cikel
- *Ciklofosfamid* je in vitro neaktiven

□ Farmakokinetika:

■ Izločanje:

- Seč → *ciklofosfamid, etopozid, cisplatin*
- Žolč → *vinkristin, etopozid, epirubicin*

Citostatiki (ATC: *L01*)

ZNAČILNOSTI (neželeni učinki)

□ **Pogosti:**

- vpliv na delovanja kostnega mozga,
- slabost in bruhanje,
- alopecija,
- vnetja ustne votline in sprememba okusa,
- vpliv na ledvica.

□ **Manj pogosti:**

- izguba apetita,
- driska / zaprtje,
- nevrološke spremembe,
- vpliv na jetra,
- vpliv na srce,
- motnje sluha in vida,
- spremembe na koži in nohtih,
- vpliv na plodnost.



NAMEN

Cilji in Končne točke

□ Primarni cilji:

- Primerjava neželenih učinkov kombiniranih kemoterapij

□ Sekundarni cilji:

- Princip spremljanje neželenih učinkov
- Odmerjanje in način uporabe citostatikov
- upoštevanje smernic in povzetkov temeljnih značilnosti zdravil
- Mnenje bolnikov o njihovem zdravljenju



NAMEN

Cilji in Končne točke

□ **Primarne končne točke:**

- Vključitev kliničnega farmacevta kot svetovalca

□ **Sekundarne končne točke:**

- Priprava obrazca za beleženje neželenih učinkov
- Uporaba drugih citostatikov glede na standardne možnosti zdravljenja

NAČRT RAZISKAV

(retrospektivna in prospektivna raziskava)

- Spremljanje neželenih učinkov kemoterapije pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, kateri prejemajo kombinacijo EP ali CAV v KOPA.
- **Vključitveni kriteriji:**
 - **Retrospektivna populacija:**
 - Oddelek 100 in 200
 - Pričetek zdravljenja v letu 2004
 - **Prospektivna populacija:**
 - Oddelek 200
 - Prejeli kemoterapijo aprila, maja in junija 2005

NAČRT RAZISKAV

(retrospektivna in prospektivna raziskava)

□ Obravnavani podatki:

- Demografski in diagnoze
- Laboratorijski izvidi
 - *Hematološke preiskave*
 - *Biokemotne preiskave seruma*
 - *Osnaovne urinske preiskave*
- Prejeta zdravila in odmerki
- Neželjeni učinki (glede povzetke temeljnih značilnosti zdravil)

□ Statistične metode:

- Testa: Pearsonov χ^2 test in Fisherjev eksaktni test
- Računalniška programa: SPSS in SAS

REZULTATI in RAZPRAVA

Osnovne značilnosti bolnikov

	Retrospektivna raziskava		Prospektivna raziskava	
	<i>Omejena oblika</i>	<i>Razširjena oblika</i>	<i>Omejena oblika</i>	<i>Razširjena oblika</i>
Število bolnikov	20	35	8	14
Spol (moški/ženski), %	75/25	82/18	75/25	71/29
Povprečna starost, leta	60	64	65	69

- Status kadilca ni imela bolnica iz prospektivne raziskave

REZULATI in RAZPRAVA

Osnovne značilnosti glede na kombinacijo

	Retrospektivna raziskava			Prospektivna raziskava		
	<i>EP</i>	<i>CAV</i>	<i>P</i>	<i>EP</i>	<i>CAV</i>	<i>P</i>
Število bolnikov	36	19		8	14	
Spol (moški/ženski), %	78/22	84/16	0,7	65/35	100/0	0,3
Povprečna starost, leta	61	67	0,28	66	71,5	0,98
Oblika (omejena/razširjena)	47/53	16/84	0,04	41/59	25/75	1
Metastaze - mesta, %						
jetra	33	63	0,03	41	75	0,3
kosti	11	16	0,7	6	0	1
pljuča	17	11	0,7	35	25	1
možgani	8	37	0,02	0	0	
bezgavke	22	32	0,05	23	50	0,5
nadledvičnica	0	21	0,01	0	0	

REZULATI in RAZPRAVA

Laboratorijski izvidi in odmerjanje

- **Audiometrije in meritvev konc. Mg^{2+} se v KOPA ne izvaja**
- **Kreatininski očistek se meri samo pred zdravljenjem**
- **Oddelek 100, manjkala konc. Ca^{2+} pred zdravljenjem**
- **NE-ustreznost odmerjanja:**
 - Bilirubin → CAV: 11% + 8%
 - Kreatinin → EP: 61% + 35%
 - Kreatininski očistek → EP: 75% + 57%

REZULTATI in RAZPRAVA

Neželeni učinki raziskav

Prospektivna raziskava

<i>CKT</i>	EP	CAV	P
<i>NU,%</i>	(n=36)	(n=9)	
Levkopenija	14	0	0,57
HGB	17	0	0,32
Slabost	22	0	0,18
Bruhanje	5,6	0	1
Anoreksija	19	44	0,19
Driska	17	11	1
Zaprtje	8	33	0,084
Nevropatije	47	33	0,71
Hipotenzija	0	0	
Vrtoglavica	8,3	1	1
Zmedenost	5,6	0	1
Alopecija	69	78	1
Kožne spremembe	2,3	11	0,37
Motnje vida	2,3	0	1
Motnje sluha	0	22	0,036
Motnje okusa/vonja	25	11	0,66

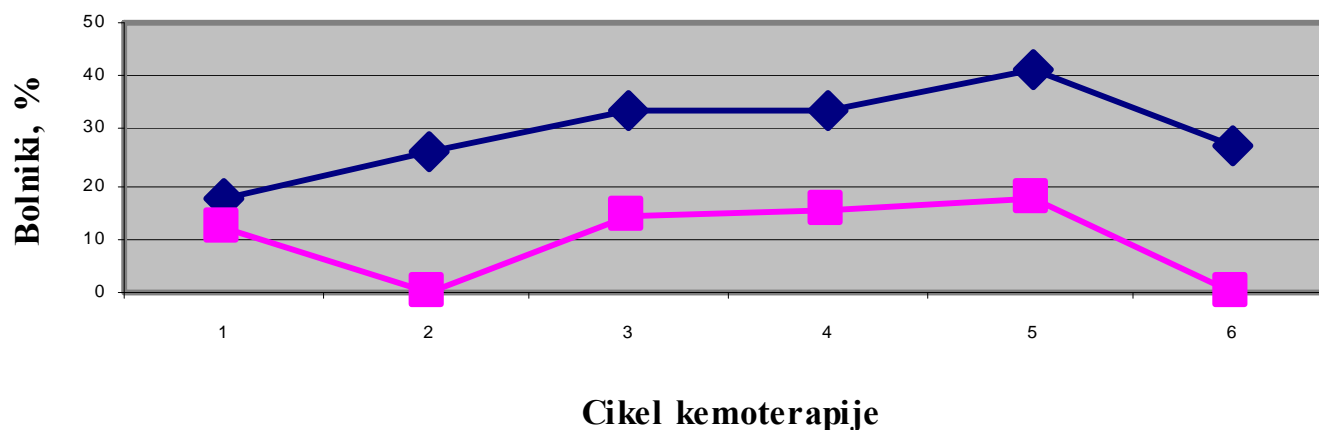
Retrospektivna raziskava

<i>CKT</i>	EP	CAV	P
<i>NU,%</i>	(n = 187)	(n = 100)	
Levkopenija	6,4	0	0,01
HGB	28	16	0,025
Slabost	24	17	0,17
Bruhanje	17	8	0,03
Anoreksija	22	18	0,43
Driska	9,6	9	0,86
Zaprtje	12	14	0,68
Nevropatije	12	21	0,051
Hipotenzija	1,6	4	0,24
Vrtoglavica	13	18	0,24
Zmedenost	2,1	3	0,7
Alopecija	5,2	3	0,13
Kožne spremembe	3,7	1	0,27
Motnje vida	3,2	8	0,087
Motnje sluha	1,6	3	0,42
Motnje okusa/vonja	0,53	1	1

REZULTATI in RAZPRAVA

Neželeni učinki retrospektivne raziskave

ANEMIJA

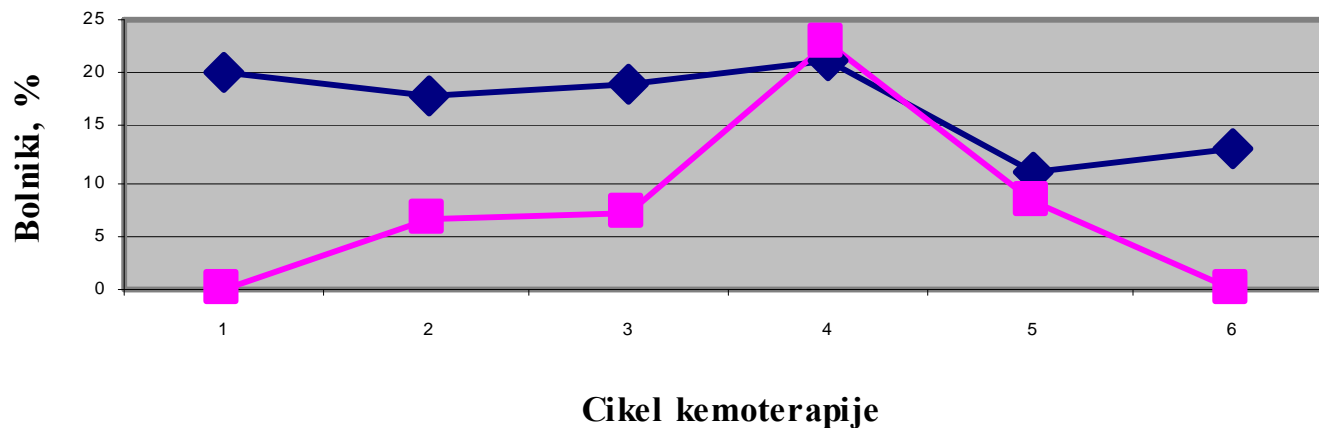


—◆— EP (etopozid + cisplatin) —■— CAV (ciklofosfamid + epirubicin + vinkristin)

REZULTATI in RAZPRAVA

Neželeni učinki retrospektivne raziskave

BRUHANJE

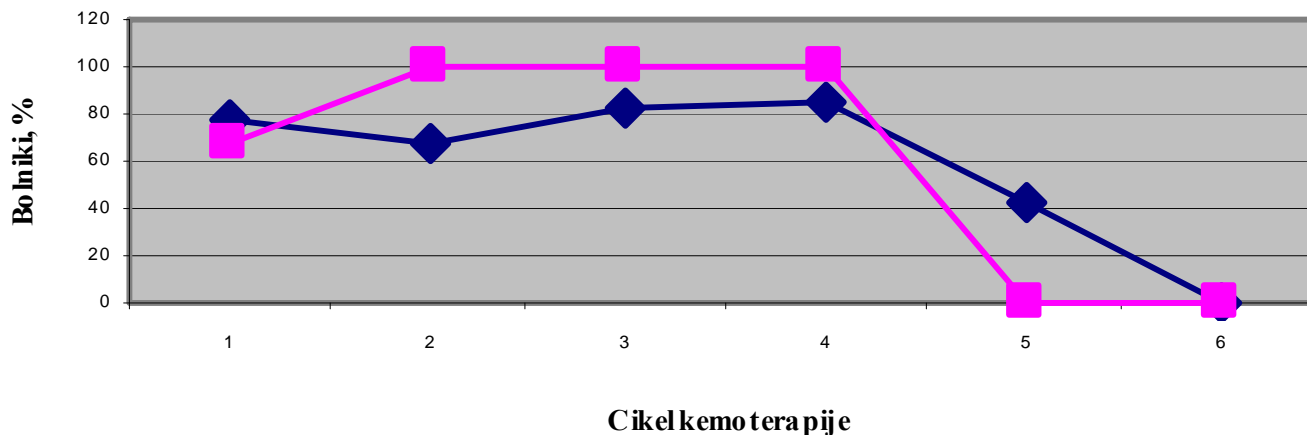


—◆— EP (etoposid + cisplatin) —■— CAV (ciklofosamid + epirubicin + vinkristin)

REZULTATI in RAZPRAVA

Neželeni učinki prospektivne raziskave

ALOPECIJA

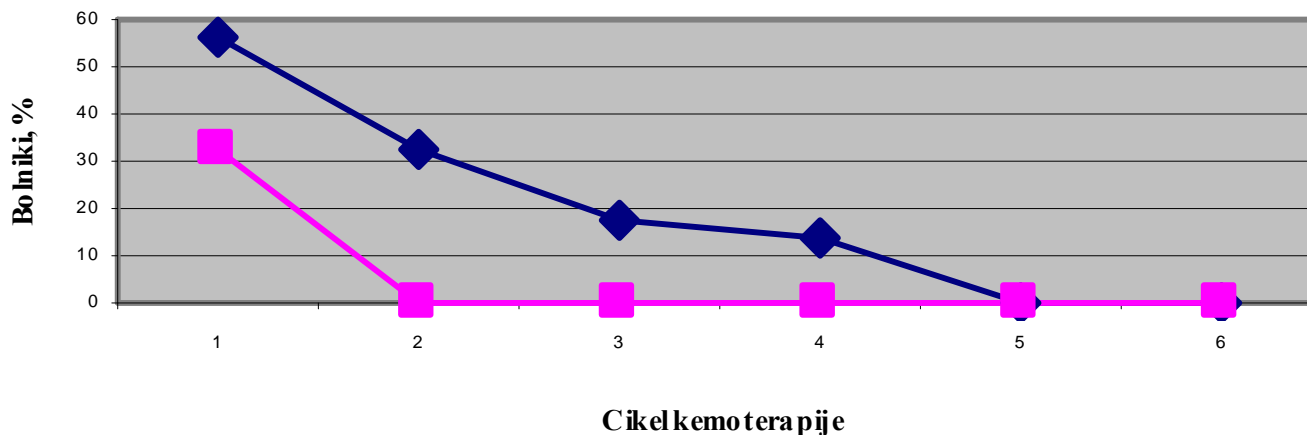


—◆— EP (etopozid + cisplatin) —■— CAV (ciklofosamid + epirubicin + vinkristin)

REZULTATI in RAZPRAVA

Neželeni učinki prospektivne raziskave

MOTNJE VONJA in OKUSA

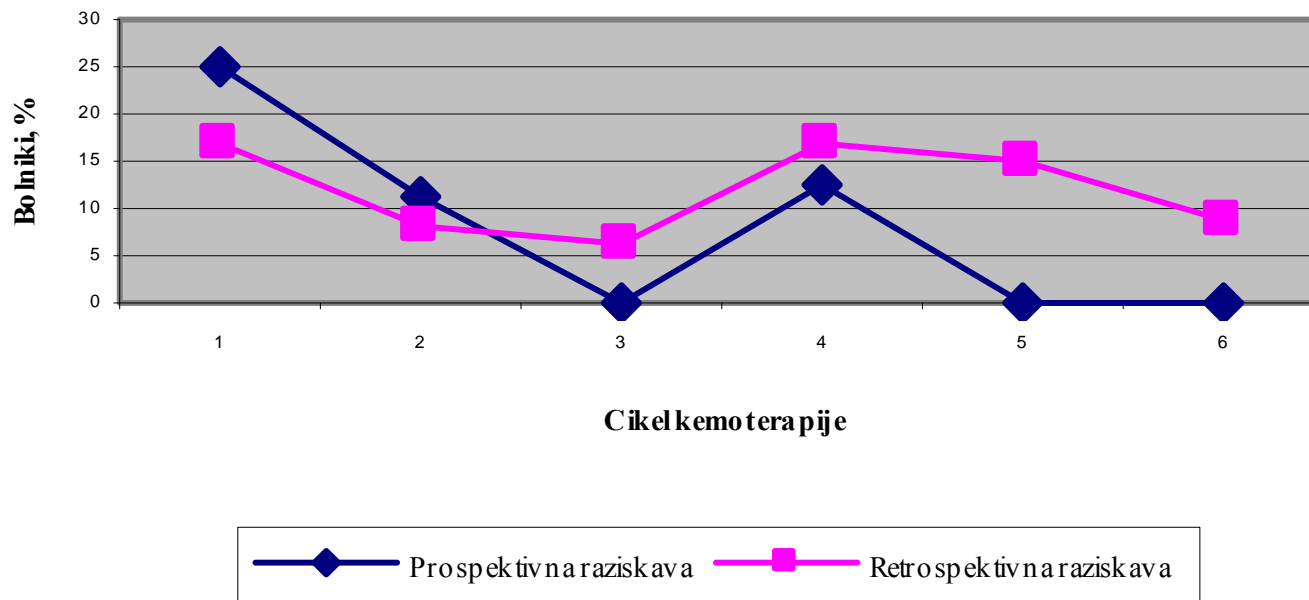


—◆— EP (etopozid + cisplatin) —■— CAV (ciklofosfamid + epirubicin + vinkristin)

REZULTATI in RAZPRAVA

Primerjava neželenih učinkov raziskav

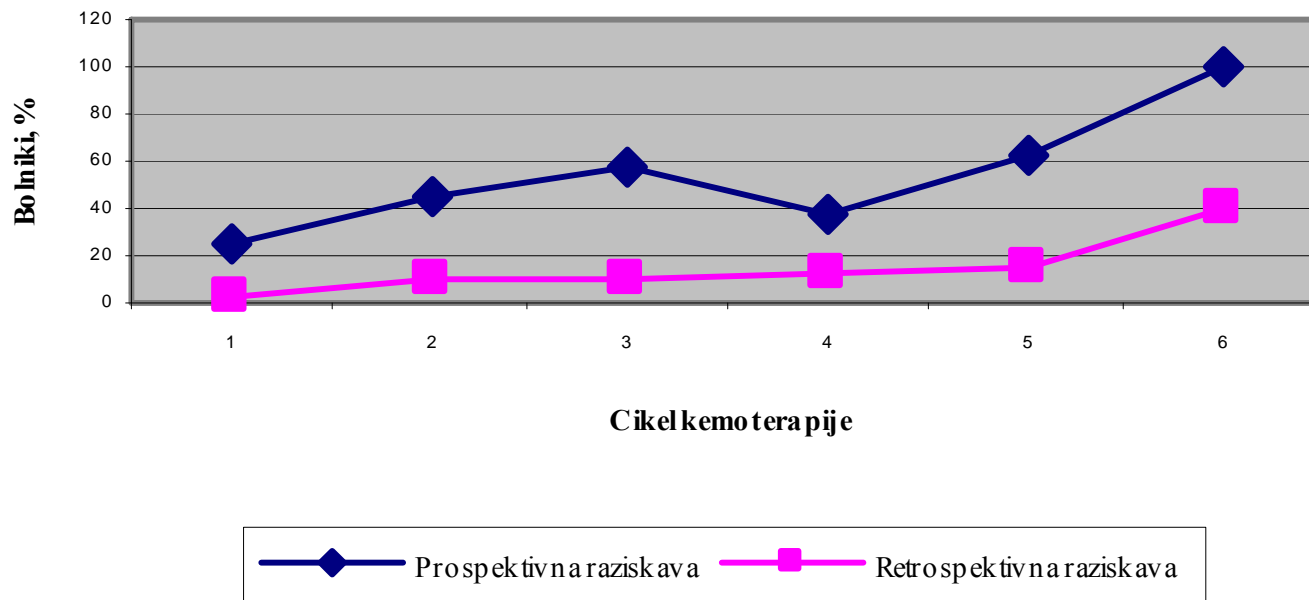
ZAPRTJE



REZULATI in RAZPRAVA

Primerjava neželenih učinkov raziskav

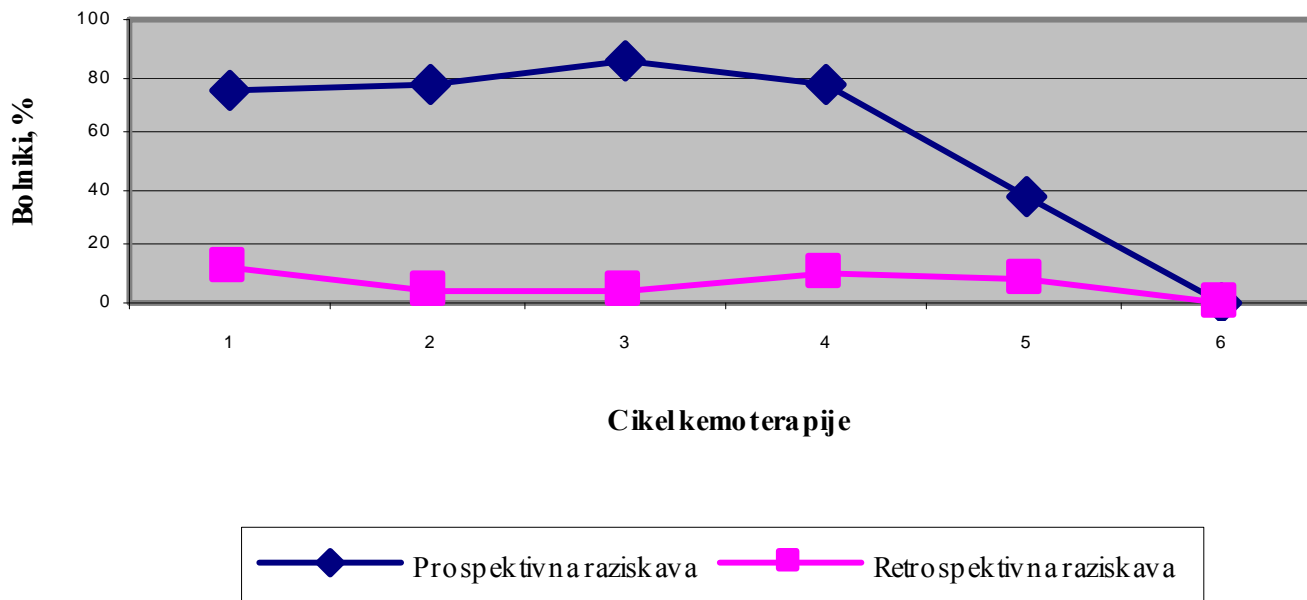
NEVROPATIJE



REZULTATI in RAZPRAVA

Primerjava neželenih učinkov raziskav

ALOPECIJA



ZAKLJUČEK

Neželeni učinki

- Med kombiniranimi terapijama in oblikama bolezni ni bistvenih razlik
- Spremljanje bi lahko izboljšali z večjim poudarkom na poznavanju povzetkov temeljnih značilnosti zdravil
- Potreba po uvedbi kliničnega farmacevta v psihiatriji

ZAKLJUČEK

Zdravila in odmerjanje

- Odmerki premedikacije so odmerki med oddelkoma različni
- Pozornost in kontrola predhodne bolnikove terapije oziroma prejetih zdravil
- Vrednosti krvnih celic ter jetrne in ledvične funkcije so pomembne za odmerjanje
- *Zdravljenje anemije posebej raziskati*

ZAKLJUČEK

(citostatska kemoterapija)

- Klinična pot
- Kot del dokumentacije:
 - Obrazec za neželene učinke
 - Obrazec za citostatsko kemoterapijo
- Klinični farmacevt → svetovanje, farmakovigilanca
- Irinotekan + cisplatin za razširjeno obliko bolezni