

Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije –  
Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic  
in zdravstvenih tehnikov Slovenije



SEKCIJA MEDICINSKIH SESTER  
IN ZDRAVSTVENIH TEHNIKOV V ONKOLOGIJI



## **42. STROKOVNI SEMINAR**

# **TARČNA ZDRAVILA – TRENDI IN NOVOSTI**

Zreče, 10. in 11. april 2015

## **TARČNA ZDRAVILA – TRENDI IN NOVOSTI**

Zbornik predavanj

Zreče, 10. in 11. april 2015

Izdala in založila:

Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije

Urednica: Gordana Marinček Garić, dipl. m. s.

Strokovna recenzija:

Marjana Bernot, dipl. m. s., univ. dipl. org.,  
mag. Vesna Jašič, dipl. m. s.

Lektoriranje: Amela Duratović Konjević, univ. dipl. kom

Oblikovanje naslovnice: Gordana Marinček Garić, dipl. m. s.

Grafično oblikovanje, prelom in tisk: FOTA-COP d.o.o.

Naklada: 130 izvodov

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-085(082)

615.277.3(082)

ZBORNICA zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji. Strokovni seminar (42 ; 2015 ; Zreče)

Tarčna zdravila - trendi in novosti : [zbornik predavanj] / Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji, 42. strokovni seminar, Zreče, 10. in 11. april 2015 ; [urednica Gordana Marinček Garić]. - Ljubljana : Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, 2015

ISBN 978-961-273-104-5

1. Marinček Garić, Gordana  
278823424

---

## **VSEBINA**

<b>Gensko zdravljenje raka</b> .....	5
Prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.	
<b>Vrste onkoloških tarčnih zdravil</b> .....	15
Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.	
<b>Bolniku prilagojeno zdravljenje</b> .....	25
Izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.	
<b>Predklinične raziskave tarčnih zdravil</b> .....	31
Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.	
<b>Varno delo s tarčnimi zdravili</b> <b>– priporočila za ravnanje, pripravo, transport in aplikacijo</b> .....	39
Asist. Monika Sonc, mag. farm., spec.	
<b>Načini prejemanja tarčnih zdravil</b> .....	47
Damijan Slakan, dipl. zn., Ksenja Dobnik, univ. dipl. org., dipl. med. ses.	
<b>Infuzijske reakcije na monoklonska protitelesa v onkologiji</b> .....	59
Asist. dr. Martina Reberšek, dr. med.	
<b>Interakcije tarčnih zdravil z drugimi zdravili,</b> <b>hrano in prehranskimi dopolnili</b> .....	67
Asist. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.	
<b>Neželeni učinki zdravljenja s tarčnimi zdravili</b> .....	77
Irena Tominc, mag. zdr. nege	
<b>Zdravstvenovzgojno delo z bolnikom, ki prejema tarčna zdravila</b> .....	87
Tjaša Pečan Salokar, dipl. m. s., Aleksandra Grbič, dipl. m. s.	
<b>Psihološka podpora bolnikom na dolgotrajnem zdravljenju</b> .....	101
Mag. Andreja C. Škufca Smrdel, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.	
<b>Rehabilitacija in kakovost življenja</b> <b>pri zdravljenju s tarčnimi zdravili</b> .....	111
Arijana Steblovnik, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.	

**Okužbe pri bolnikih, ki prejemajo tarčna zdravila ..... 119**

Nataša Gorenc, dipl. m. s.,  
Snežana Umičević, dipl. m. s.

**Uporaba tarčnih zdravil v revmatologiji ..... 133**

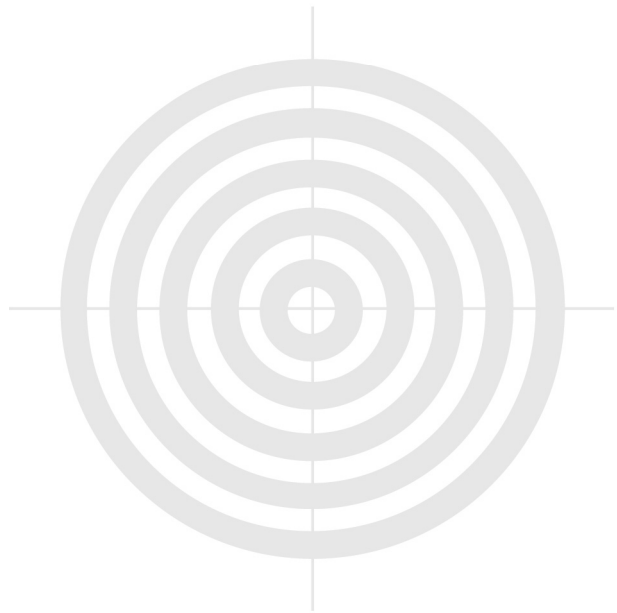
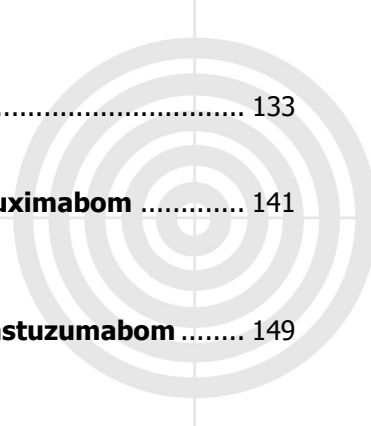
Marta Zorko, viš. med. ses.

**Predstavitev primera bolnika na zdravljenju s cetuximabom ..... 141**

Sabina Prvinšek, dipl. m. s.,  
Brigita Zore, dipl. m. s.

**Predstavitev primera bolnice na zdravljenju s trastuzumabom ..... 149**

Andreja Krajnc, mag. manag.



# GENSKO ZDRAVLJENJE RAKA

Prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za eksperimentalno onkologijo

gsersa@onko-i.si

## IZVLEČEK

Gensko zdravljenje je uporaba genov za zdravljenje bolezni. Na področju zdravljenja raka poteka veliko raziskav, saj imajo trenutne metode zdravljenja omejeno učinkovitost in neželene učinke. Za učinkovito gensko zdravljenje raka so potrebni dostavni sistemi, ki jih delimo na virusne in nevirusne. Pristopi genskega zdravljenja pri raku so imunološki, kjer izkoriščamo imunski sistem za uničenje rakavih celic preko antigenskih, stimulatornih in kostimulatornih molekul, in molekularni, kjer izkoriščamo inaktivacijo onkogenov, vstavitvev genov, ki zavirajo rast tumorja (tumor-supresorski geni), uporabo interferenčne RNA, vnašamo encime za aktivacijo zdravil, onkolične viruse ali zaviramo angiogenezo.

**Ključne besede:** rak, virusni vektorji, nevirusni vektorji, pristopi za zdravljenje

## UVOD

Rak je bolezen oziroma skupina bolezni, za katere je značilna nekontrolirana rast celic v različnih organih, brez fiziološke funkcije za ta organ (Serša, 2009). Tumor, ki nastaja, kvari fiziološke funkcije organa, zaradi invazivnosti tumorskih celic pa nastajajo oddaljeni zasevki oz. metastaze. Za zdravljenje raka uporabljamo različne načine (kirurško zdravljenje, radioterapija, sistemsko zdravljenje), med novejšje pa spada gensko zdravljenje. Gensko zdravljenje je uporaba genov za zdravljenje bolezni (Kočevar, 2010). Prvotno so z njim poskušali zdraviti pogoste monogenske bolezni krvnih celic, kot sta talasemija beta in anemija srpastih celic (Kohn, Candotti, 2009). Nato se je težišče v sredini 80-ih let prejšnjega stoletja prestavilo na veliko

redkejšo bolezen hude kombinirane imunske pomanjkljivosti (angl. Severe Combined Immunodeficiency Disease; SCID,), nastale zaradi okvare v encimu adenzin deaminaza (ADA) (Kohn, Candotti, 2009). Ravno ta bolezen je postala tarča prve odobrene klinične študije z genskim zdravljenjem pri dveh otrocih leta 1990, študija pa je dala zagon novim raziskavam. Tako je število poskusov z genskim zdravljenjem slabo desetletje strmo naraščalo, vse do smrti 18-letnega bolnika leta 1999 zaradi vnetne reakcije na adenovirusni vektor ter razvoja levkemiji podobne klonalne proliferacije limfocitov pri dveh otrocih leta 2002 (Edelstein, Abedi, Wixon, 2007). Po zaustavitvi takrat potekajočih in načrtovanih študij ter ugotavljanju vzrokov nastanka neželenih učinkov danes njihovo število spet počasi narašča in potekajo študije uporabe genskega zdravljenja pri različnih boleznih.

Ravno pri zdravljenju raka gensko zdravljenje počasi napreduje kljub številnim predkliničnim raziskavam. Pri uvajanju vsakega novega zdravljenja je začetek težak in počasen, a z razvojem novih molekularnih tehnologij, ki bodo omogočile cenovno ugodno in sprejemljivo pripravo genskih konstruktov za zdravljenje raka, lahko pričakujemo razmah genskega zdravljenja.

## Osnovni principi genskega zdravljenja

Pri zdravljenju rakavih boleznih lahko z genskim zdravljenjem popravimo oz. zamenjamo genetske okvare, značilne za rakave celice. Tako lahko zamenjamo gene z geni, ki zavirajo rast tumorja (tumorje zavirajoči geni), ali po drugi strani onemogočimo izražanje onkogenov, t. j. gena, ki je odgovoren za nastanek bolezni. Poleg tega pa lahko tudi sprožimo smrt tarčnih tumorskih celic, npr. z gensko usmerjeno kemoterapijo, z ojačitvijo imunskega odziva ali s ciljanjem tumorskega žilja (Kamensek, Sersa, 2008). Dostava genetskega materiala lahko poteka na dva načina: *in vivo* ali *ex vivo*. Pri načinu *in vivo* DNA dostavimo neposredno v tarčne celice tkiva bolnika. Za razliko od tovrstnega zdravljenja pa pri načinu *ex vivo* bolniku najprej odvzamemo celice organa, v katerem se izraža genska motnja. Odvzete celice gojimo v celični kulturi in vanje vnesemo gensko informacijo, čemur sledi presaditev modificiranih celic v tarčno tkivo (Slika 1).

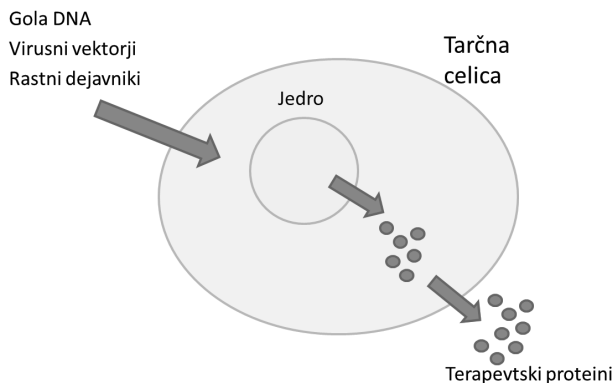
Ključnega pomena za gensko zdravljenje je dostava želenega gena v celice. Za to uporabljamo različne tipe vektorjev, ki jih v grobem razdelimo na virusne in nevirusne. Virusni ostajajo najpogostejši; do sedaj so jih raziskovalci uporabili v približno dveh tretjinah kliničnih študij z genskim zdravljenjem.

V odobrenih, še trajajočih ali zaključenih kliničnih študijah z genskim zdravljenjem za dostavne sisteme najpogosteje uporabljamo adenoviruse, sledijo jim retrovirusi, vse pogostejše pa so nevirusne dostavne metode, kot so vnos gole/plazmidne DNA z uporabo elektroporacije in lipofekcija. Gensko zdravljenje lahko cilja somatske ali zarodne celice. Le pri slednjih pride do prenosa spremembe na potomce, je pa tovrstno zdravljenje vprašljivo (predvsem etično) za izvedbo pri večjih živalih in ljudeh (Kočevar, 2010).

## **Gensko zdravljenje raka**

Zaenkrat je največ kliničnih študij genskega zdravljenja usmerjenih v gensko zdravljenje raka, približno dve tretjini (Edelstein et al., 2007). Gensko zdravljenje raka je pomemben nov pristop k zdravljenju raka, ki temelji na ciljanem in specifičnem zdravljenju, podobno kot zdravljenje s tarčnimi zdravili. Cilj obeh pristopov je čim bolj specifično ciljati tumorske celice in čim manj prizadeti nemaligne, normalne celice. Ustaljena načina zdravljenja raka, kot sta radioterapija in sistemsko zdravljenje, ne izpolnjujeta vseh teh pogojev, kar mnogokrat vodi do lokalnih in sistemskih neželenih učinkov. Vnos genske informacije tako predstavlja izziv za potekajoče študije in alternativo klasičnim načinom zdravljenja.

Pri vsakem genskem zdravljenju je poglobitnega pomena varen in učinkovit vnos genskega materiala, od bolezni pa je odvisno, koliko časa mora vzdržati v celicah (El-Aneed, 2004b). Tako je ponekod zaželeno čim daljše izražanje genov, drugje pa je zadosti že kratko obdobje. Večina načinov za gensko zdravljenje raka spada k slednjim. Pri dostavi genov za zdravljenje je pomembno tudi, ali bomo genski material vnesli sistemsko ali lokalno (t. i. ciljana dostava). Odločitev je odvisna od lokacije oz. dostopnosti tumorja in prisotnosti oddaljenih zasevkov ter samih sposobnosti dostavnih sistemov. Kar nekaj tipov tumorjev je primernih za neposreden vnos genov za zdravljenje (npr. melanom) ali druge načine lokalnega vnosa genov za zdravljenje (npr. peritonealno injiciranje za rak jajčnikov). Pri oddaljenih zasevkih pa pride v poštev vnos materiala v krvni obtok in ciljanje določenega mesta. Tu se lahko zatakne. Dostavni sistemi morajo namreč v krvi preživeti nevarnost razgradnje in celične obrambne mehanizme, ko pridejo do izbranega tkiva se morajo specifično vezati na tarčne celice, ko so enkrat v celici, pa se morajo tam izogniti še znotrajceličnim oviram. Da bi zadostili čim več zahtevam, so v uporabi in razvoju številni virusni in nevirusni dostavni sistemi.



Slika 1. Princip genske terapije, Prevc A, 2015.

## Dostavni sistemi

Virusi so naravno razviti za infekcijo celic in vnos svojega genskega materiala vanje (El-Aneed, 2004b). Pri genskem zdravljenju uporabljamo t. i. virusne vektorje, ki so laboratorijsko spremenjeni, tako da so odstranjeni geni za njihovo patogenost (npr. oviranje virusnega razmnoževanja z odstranitvijo strukturnih genov). Kot dostavni sistemi veljajo virusni vektorji za bolj učinkovite kot nevirusni, a jih pesti vprašanje varnosti. Poleg tega so omejeni z velikostjo vključka in jih je težko proizvajati. V uporabi za gensko zdravljenje raka prevladujejo adenovirusni in retrovirusni vektorji, vektor virusa vakcinije, adenovirusom pridruženi virusni vektorji ter vektor herpesa simpleksa.

Nekatere slabosti virusnih dostavnih sistemov, kot sta npr. varnost ali proizvodnja na veliko, so manj izrazite pri nevirusnih dostavnih sistemih (El-Aneed, 2004b). V tej kategoriji za uporabo v genskem zdravljenju raka prevladujejo gola DNA kot posebna enota ter kationski lipidi in polimeri. Prva je bila uspešno uporabljena za neposredno injiciranje v tumorje ali kot cepivo DNA, vendar pa jo organizem lahko hitro odstrani. Za zaščito in za zmanjšanje velikosti oz. kompleksnosti lahko DNA »vgradimo« v kationske nevirusne dostavne sisteme, kot so kationski lipidi in kationski polimeri (Ogris, Wagner, 2002). Ti z negativno nabito DNA interagirajo (vstopajo v interakcijo) preko elektrostatičnih interakcij, neto naboj celega kompleksa pa ostane pozitiven, kar v nadaljnji stopnji omogoči učinkovito interakcijo z



negativno nabitimi celičnimi membranami in vstop molekule v celico, ki v glavnem poteka z endocitozo. Kationske nevirusne vektorje sicer pesti slabša učinkovitost v primerjavi z virusnimi in so odvisni od svojih fizikalno-kemijskih lastnosti, vendar pa jih z lahkoto preoblikujemo, npr. za zmanjšanje nespecifičnih interakcij s sestavinami krvi ali za ciljanje receptorjev na površini tarčne celice (Ogris, Wagner, 2002).

Golo DNA lahko neposredno uporabimo za vnos, če jo vnesemo blizu bolezenskega mesta in stran od elementov, ki bi jo utegnili razgraditi. Tako jo na primer v krvi ogrožajo nukleaze. Gola DNA brez ustreznega dostavnega sistema ne vstopa v celice. Za uspešen vnos genske informacije v celice so nam v pomoč številne fizikalne in kemijske metode. Učinkovita in varna metoda je elektroporacija – fizikalna metoda za dostavo različnih molekul v celice z aplikacijo kontroliranih zunanjih električnih polj, ki ustvarijo pore v celični membrani in tako začasno povečajo njeno propustnost (Cemazar, Sersa, 2007). Z metodo elektroporacije smo proučevali uporabo različnih genov za zdravljenje tumorjev. Še posebej primerna je za dostavo genov, ki ciljajo na tumorsko žilje, saj že metoda sama po sebi deluje žilno razdiralno. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo izvedli zdravljenje prvega bolnika z uporabo elektroporacije kot dostavnega sistema za antiangiogeni gen pri zdravljenju kožnih metastaz melanoma v okviru evropske klinične študije.

## **Pristopi k zdravljenju**

Razvoj raka je povezan s številnimi spremembami na genskem nivoju. Zaradi njegove kompleksne narave gensko zdravljenje na tem področju poteka s pomočjo različnih pristopov. Njihova razdelitev je težka, ker se med seboj prepletajo. Ena izmed možnosti je delitev na imunološke in molekularne pristope (Kočevar, 2010), posamezne pristope pa lahko tudi kombiniramo z že obstoječimi načini zdravljenja, npr. z radioterapijo (Kamensek, Sersa, 2008). Kombinacija radioterapije kot lokalnega zdravljenja in promotorjev, katerih delovanje sprožimo z ionizirajočim sevanjem, lahko omogoči nadzorovano izražanje genov za zdravljenje v tumorju (t. i. transkripcijsko ciljanje) in s tem prispeva k zmanjšanju toksičnosti za normalno tkivo.

### Imunološki pristop

Rakave celice so po naravi imunogene, vendar pa so se sposobne izogibati imunskemu sistemu. To lahko počnejo zaradi izločanja imunosupresivov, znižanega izražanja antigenov ali molekul poglobitnega histokompatibilno-

stnega sistema in pomanjkanja kostimulacije (El-Aneed, 2004a). Posledično imunski odziv organizma ni dovolj za prepoznavanje in uničenje tumorskih celic. Gensko zdravljenje, ki spreminja imunski odziv bolnika (imunoterapija), lahko izkoristimo kot spodbudo celični imunosti, predmet raziskav pa so tudi celična cepiva in cepiva DNA z antigen-kodirajočimi geni, ki se predstavijo imunskim celicam in aktivirajo njihov odziv za uničenje tumorskih celic.

Ena izmed možnosti imunološkega pristopa je prenos gena za imunostimulirajočo molekulo (npr. citokini), pri čemer se aktivirajo predvsem limfociti T in naravne celice ubijalke (El-Aneed, 2004a). Daud in sodelavci (Daud et al., 2008) so ta princip uporabili pri bolnikih z metastatskim melanomom, in sicer z elektroporacijskim vnosom gena za interlevkin-12 (IL-12). Gre za prvo klinično študijo za dostavo plazmidne DNA z elektroporacijo *in vivo* na ljudeh. Na 24 bolnikih so v svoji klinični študiji I. faze ugotovili, da je postopek varen in ga bolniki dobro prenašajo. Še posebej pa je vredno izpostaviti, da ima metoda potencial tudi za zdravljenje razsejane bolezni. Pri nekaj vključenih bolnikih so se poleg lezij, v katere so injicirali plazmid, zmanjšale tudi oddaljene, nezdravljene lezije. Pri polovici teh bolnikov so opazili sistemski odziv na gensko zdravljenje, bodisi v obliki stabilizirane bolezni bodisi kot zmanjšanje nezdravljenih lezij, pri treh bolnikih pa celo popolno regresijo oddaljenih lezij.

### Molekularni pristop

Za tumorje je značilno spremenjeno izražanje nekaterih genov, za kar so krive predvsem mutacije. Te spremembe lahko izkoriščamo za gensko zdravljenje z molekularnim pristopom in tako na različne načine ciljamo onkogene in gene, ki zavirajo rast tumorja, gene, vpletene v angiogenezo itd. Poleg tega lahko za zdravljenje uporabimo tudi viruse, ki se selektivno razmnožujejo v rakavih celicah (onkolitični virusi), in gene, ki pretvarjajo neaktivna zdravila v aktivna (samomorilski geni). Cilj omenjenih možnosti je zaustavitev celičnega cikla ali programirana celična smrt (apoptoza) (El-Aneed, 2004b).

### Onkogeni in geni, ki zavirajo rast tumorja

Ena glavnih genskih skupin, vpletenih v nastanek raka, je skupina onkogenov. Na njihovo biološko aktivnost lahko vplivamo s t. i. antionkogeni (protismiselni oligonukleotidi, angl. antisense oligonucleotides), ki se vežejo na mRNA preko parjenja baz in tako zavirajo onkogeno aktivnost.

Predmet raziskav so tudi antionkogeni, ki se vežejo na zaporedje v DNA (antigenski oligonukleotidi, angl. antigene oligonucleotides) z vodikovimi vezmi in tako zavirajo onkogeno aktivnost.

Druga velika skupina, vpletena v nastanek raka, je skupina genov, ki zavirajo rast tumorjev. Ti nadzorujejo delitev celice in jo lahko, če je treba, usmerijo v apoptozo. Za gensko zdravljenje lahko prenesemo divji tip proteina v celice z mutiranim genom in tako nadomestimo njegovo funkcijo. Glavni predstavnik teh genov je *p53*, ki je mutiran v skoraj 40 % rakov (El-Aneed, 2004b).

### Uporaba interferenčne RNA

V posebno skupino pristopov lahko uvrstimo uporabo interferenčne RNA (Prosen, 2014). Princip delovanja temelji na komplementarnosti med kratkimi dvoverižnimi RNA (mikro RNA (miRNA), kratke interferenčne RNA (siRNA)) in tarčno mRNA, kar vodi v utišanje izbranega gena. V grobem razdelimo kratke dvoverižne molekule RNA na tiste, ki jih sintetiziramo v laboratoriju in jih vnašamo v celice z dostavnimi sistemi (siRNA), in na endogene miRNA, ki nastanejo s prepisom iz molekule DNA (De Fougères, 2007).

V sklop interferenčnih RNA spadajo tudi male nekodirajoče miRNA, ki nastanejo s prepisom iz DNA. Njihova funkcija je predvsem uravnavanje izražanja proteinov. Povezali so jih z različnimi boleznimi, med drugim tudi z onkogenim ali tumor-zavirajočim vplivom pri raku, kadar so deli DNA, ki kodirajo za miRNA, mutirani ali se drugače nepravilno izražajo. Tako na primer mutirana oblika miRNA ne razgrajuje tarčnega onkogenega mRNA, kar vodi v povečano izražanje tega onkoproteina. Gre za novejša področja, kjer še ni kliničnih testiranj pri genskem zdravljenju raka.

### Samomorilski geni

Naslednji pristop uporablja t. i. samomorilske gene. Tu gre za pretvorbo neaktivne snovi z neselskimi encimi v fiziološko aktivno (citotoksično) obliko. Eden izmed najbolj proučevanih sistemov je timidin kinaza iz virusa herpesa simpleksa (Nasu Y, 2007), ki fosforilira in s tem aktivira ganciklovir. Slednji preko apoptotskih in neapoptotskih mehanizmov uniči rakavo celico (El-Aneed, 2004a).

### Onkolitični virusi

Virusni vektorji za uporabo pri genskem zdravljenju raka so lahko replikacijsko

okvarjeni ali replikacijsko selektivni (onkolitični). Slednji imajo naravno ali ume-tno vgrajeno sposobnost tumorske selektivnosti. Na ta način so se sposobni raz-množevati in uničiti le tumorske celice, brez ogrožanja normalnih (Lu, 2004).

### Angiogeneza

Angiogeneza je tvorba novih žil iz že obstoječih in je, med drugim, potreb-na za rast tumorjev. Brez nje tumorji težko zrastejo več kot 2-3 mm. Eden izmed pristopov genskega zdravljenja raka je ciljanje na gene, povezane z angiogenezo. To lahko dosežemo na dva načina, in sicer z zaviranjem njenih aktivatorjev ali z vstavitvijo njenih zaviralcev (Liu, 2006).

## ZAKLJUČEK

Gensko zdravljenje je zadnja desetletja predmet številnih raziskav, velik de-lež pa jih poteka na področju zdravljenja raka. Pri tem je velikega pomena, kako dostavimo želeni gen za zdravljenje. Pričakujemo lahko, da bo v priho-dnosti uspešno zdravljenje raka z genskim zdravljenjem vključevalo pred-vsem kombinacije, bodisi z že obstoječimi načini zdravljenja raka bodisi z različnimi pristopi genskega zdravljenja.

## LITERATURA

*Cemazar M, Sersa G. Electrotransfer of therapeutic molecules into tissues. Current Opinion in Molecular Therapeutics. 2007; 9:554-62.*

*Daud AI, DeConti RC, Andrews S, Urbas P, Riker AI, Sondak VK et al. Phase I Trial of Interleukin-12 Plasmid Electroporation in Patients With Metastatic Mela-noma. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26:5896-903.*

*De Fougères A, Vornlocher HP, Maraganore J, Lieberman J. Interfering with disease: a progress report on siRNA-based therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:443-53.*

*Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007 - an update. Journal of Gene Medicine. 2008; 9:833-42.*

*El-Aneed A. Current strategies in cancer gene therapy. European Journal of Phar-macology. 2004a; 498:1-8.*

El-Aneed A. An overview of current delivery systems in cancer gene therapy. *Journal of Controlled Release*. 2004b; 94:1-14.

Kamensek U, Sersa G. Targeted gene therapy in radiotherapy. *Radiology and Oncology*. 2008; 42:115-35.

Kočevar N, Čemažar M, Serša G. Gensko zdravljenje raka. *Farm Vest*. 2010; 61:8-16.

Kohn DB, Candotti F. Gene Therapy Fulfilling Its Promise. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360:518-21.

Liu CC, Shen Z, Kung HF, Lin MC. Cancer gene therapy targeting angiogenesis: an updated review. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:6941-8.

Lu W, Zheng S, Li XF, Huang JJ, Zheng X, Li Z. Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: a pilot phase II clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:3634-8.

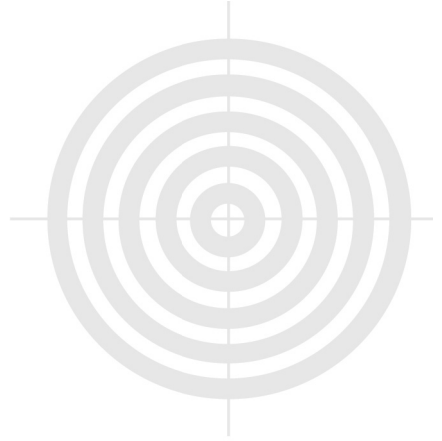
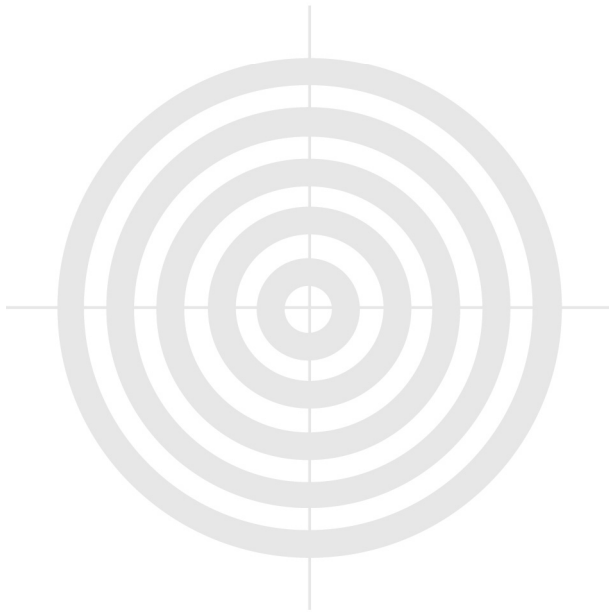
Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther*. 2007; 15:834-40.

Ogris M, Wagner E. Targeting tumors with non-viral gene delivery systems. *Drug Discovery Today*. 2002; 7:479-85.

Prevc A, Onkološki inštitut Ljubljana, 2015.

Prosen L, Markelc B, Dolinsek T, Music B, Cemazar M, Sersa G. Mcam Silencing With RNA Interference Using Magnetofection has Antitumor Effect in Murine Melanoma. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014; 3:205.

Serša G. Biološke in molekularne značilnosti malignih celic ter njihove tarče pri zdravljenju raka. *Farm Vest*. 2009; 60:43-7.



# VRSTE ONKOLOŠKIH TARČNIH ZDRAVIL

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

bseruga@onko-i.si

## IZVLEČEK

Do nedavnega sta temelj sistemskega zdravljenja raka predstavljali kemoterapija in hormonska terapija. V zadnjih letih pa so v onkologiji na voljo tudi tarčna zdravila, ki so bodisi monoklonska protitelesa ali majhne molekule. Monoklonska protitelesa pridobivajo s pomočjo zapletenih biotehnoloških postopkov, majhne molekule pa s kemično sintezo. Medtem ko majhne molekule lahko prodrejo v samo rakavo celico in se tam vežejo na svoje tarče, se monoklonska protitelesa zaradi svoje velikosti lahko vežejo le na tarče na površini ali zunaj rakave celice. Rakavi bolniki tarčna zdravila pogosto prejemajo v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonsko terapijo. Po izteku patentnih zaščit za majhne molekule so se na trgu že pojavila prva generična zdravila, v primeru monoklonskih protiteles pa v bližnji prihodnosti pričakujemo dostop do podobnih bioloških zdravil.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, majhne molekule, monoklonska protitelesa

## UVOD

Več desetletij sta kemoterapija in hormonska terapija predstavljali sinonim za sistemsko zdravljenje raka. Kemoterapija učinkuje tako na hitro deleče se rakave celice kot tudi na zdrave celice v telesu (npr. kostni mozeg, črevesna sluznica in lasni mešički) (Malhotra, Perry, 2003). Posledično je zdravljenje s kemoterapijo povezano z dobro poznanimi neželenimi učinki, kot so zavora kostnega mozga (mielosupresija), gastrointestinalne težave in izguba las (alopēcija). Idealno protirakavo zdravilo bi bilo takšno, ki bi uspešno uničevalo rakave celice, na zdrava tkiva pa ne bi imelo vpliva. Žal takšno zdravilo še ni na voljo, smo pa se mu v dobri meri približali z nekaterimi tarčnimi zdravili. Tudi

hormonska terapija, ki jo v zdravljenju raka dojk in raka prostate uporabljamo že vrsto let, je neke vrste tarčna terapija, saj z njo neposredno ali posredno vplivamo na dobro definirane tarče, v tem primeru hormonske receptorje.

S tarčnimi zdravili poskušamo vplivati na strukture v rakavi celici in/ali njeni okolici, ki so ključne za njeno preživetje in agresivno obnašanje. Z njimi lahko zavremo znotrajcelično signaliziranje, spodbujamo lahko procese, ki vodijo v smrt rakave celice, zaviramo nastanek novega žilja v tumorju (angiogenezo), spodbujamo imunski sistem in omogočamo dostavo drugih učinkovitih zdravil v rakavo celico.

### **Kaj je prava tarča za tarčno zdravilo?**

V vsaki rakavi celici se nahajajo številne celične strukture, ki bi vse lahko bile potencialne tarče za nova zdravila. Za razvoj učinkovitega tarčnega zdravila je treba najprej najti pravo tarčo, to je tisto celično strukturo, ki je ključna za preživetje rakave celice.

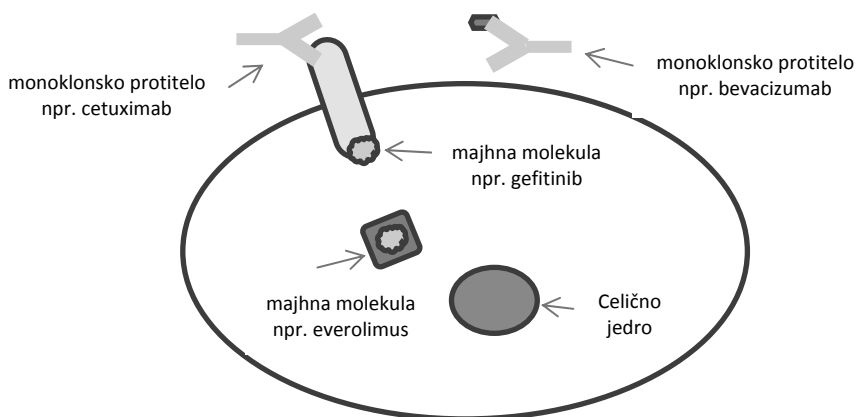
Pri nekaterih rakih so določene celične strukture, ki so pomembne za preživetje rakave celice, močneje izražene v primerjavi z normalnimi celicami. Na tak način je bil odkrit HER2-pozitiven rak dojk, za katerega je značilna prekomerna izraženost receptorske tirozin kinaze HER2 na površini rakave celice (Slamon, Clark, 1988). Proti proteinu HER2 je bilo izdelanih več učinkovitih tarčnih zdravil (kot so trastuzumab, pertuzumab in lapatinib), ki jih danes uporabljamo v klinični praksi.

Pri nekaterih rakih pa celične strukture, ki so pomembne za preživetje, niso pomnožene, ampak so samo spremenjene. Preživetje in agresivno obnašanje rakave celice lahko omogoči spremenjen (mutiran) protein, ki je rezultat mutiranega gena, ali novonastali fuzijski protein, ki je posledica translokacije kromosomov v jedru. Na tak način so bile odkrite aktivirajoče mutacije v receptorju za epidermalni rastni dejavnik (angl. Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) pri nedrobnoceličnem pljučnem raku, mutacije v znotrajceličnem proteinu BRAF pri melanomu in fuzijski protein BCR-ABL pri kronični mieloični levkemiji (KML) (Paez, Jänne, Lee, 2004). Proti tem spremenjenim proteinom so bila razvita učinkovita tarčna zdravila, kot so gefitinib in erlotinib za zdravljenje pljučnega raka, vemurafenib za zdravljenje malignega melanoma in imatinib za zdravljenje KML.



## VRSTE TARČNIH ZDRAVIL

Tarčna zdravila delimo na skupini *monoklonskih protiteles* in *majhnih molekul* (Gerber, 2008). V splošnem velja, da so monoklonska protitelesa velike molekule, ki v samo rakavo celico ne morejo prodreti, lahko pa se vežejo na tarče na površini celici ali v zunajceličnem prostoru. Za razliko od monoklonskih protiteles pa majhne molekule lahko prodrejo v notranjost celice in v primerjavi z monoklonskimi protitelesi tudi lažje prodirajo v centralni živčni sistem. Transmembranski receptorji, ki prenašajo signale iz okolice v celico, so lahko tarča za oboje, tako za monoklonska protitelesa kot majhne molekule. Na primer, monoklonsko protitelo proti EGFR cetuksimab je veliko približno 150 kDa, majhna molekula gefitinib, usmerjena prav tako proti EGFR, pa je velika približno 500 Da, torej je približno 300-krat manjša (Imai, Takaoka, 2006) (Slika 1). Tarčna zdravila lahko uporabljamo sama (v monoterapiji) ali v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonskimi zdravili.



Slika 1. Shematski prikaz prijema tarčnih zdravil v rakavo celico.

VIR: lasten

Monoklonsko protitelo cetuksimab se veže na zunanji del transmembranskega receptorja EGFR. Majhna molekula gefitinib se veže na znotrajcelični del transmembranskega receptorja EGFR, kjer se običajno nahaja encim tirozin kinaza. Monoklonska protitelesa (npr. bevacizumab) se zunaj celice lahko vežejo na rastne dejavnike (npr. rastni dejavnik za žilni endotelij, VEGF). Ostale majhne molekule (npr. everolimus) se lahko vežejo na kinaze, ki se nahajajo v citoplazmi rakave celice (npr. mTOR).

## Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa spadajo med t. i. biološka zdravila, ki v najožjem pomenu vključujejo izdelke, ki so nastali z uporabo živih organizmov oziroma njihovih sistemov (npr. mikroorganizmov, rastlin ali živali) ter jih sestavljajo relativno velike in kompleksne molekule. Sčasoma so postopke za pridobivanje bioloških zdravil izboljšali in danes so monoklonska protitelesa in ostala sodobna biološka zdravila večinoma pridobljena s pomočjo biotehnoloških postopkov, s pomočjo tehnologije rekombinantne DNK. To so postopki, ki so strogo določeni ter nadzorovani in jih je nemogoče v celoti posnemati. Poleg monoklonskih protiteles spadajo med biološka zdravila še hormoni, imunomodulatorji (interlevkini, interferoni), rastni dejavniki, encimi in cepiva. Ker so monoklonska protitelesa glikoproteini, jih je treba aplicirati parenteralno, torej v obliki infuzij ali injekcij. Na ta način se izognemo prebavnemu traktu, kjer bi monoklonsko protitelo razgradili prebavni sokovi. Monoklonska protitelesa se ne presnavljajo v jetrih in zato pri njihovi uporabi ni interakcij z drugimi zdravili, ki se presnavljajo v jetrih (Gerber, 2008).

Prva monoklonska protitelesa, ki so se uporabljala kot zdravila, so bila v celoti glodavska (mišja). Z glodavskimi protitelesi je bilo tveganje za razvoj infuzijskih reakcij visoko, poleg tega pa so se ob njihovem injiciranju v človeško telo tvorila tudi nevtralizirajoča protitelesa, ki so izničila njihov terapevtski učinek. Danes je s posebnimi postopki genskega inženiringa mogoče gene za protitelesa v nehumanih celičnih kulturah spremeniti tako, da so proizvedena monoklonska protitelesa lahko bolj ali manj podobna humanim protitelesom. Če je monoklonsko protitelo v približno 65 % oziroma 95 % podobno humanemu, govorimo o himernem oziroma humaniziranem protitelesu (Carter, 2001). S postopki rekombinantne DNA je možno pridobiti tudi protitelesa, ki so povsem humana. Imena vseh monoklonskih protiteles, ki jih uporabljamo v onkologiji, se končujejo z –mab (angl. monoclonal antibody): če so protitelesa povsem glodavska, se ime končuje z –momab (npr. tositumomab), himerna s -ksimab (npr. rituksimab), humanizirana z –zumab (npr. trastuzumab) in povsem humana z –mumab (npr. panitumumab). V tabeli 1 so predstavljena monoklonska protitelesa, ki jih uporabljamo pri zdravljenju malignih bolezni.

Mehanizem delovanja monoklonskih protiteles je kompleksen. Pomembno vlogo igrajo imunski mehanizmi, saj monoklonsko protitelo z vezavo na

rakavo celico slednjo ustrezno «označi» in jo tako imunske celice lažje prepoznajo in uničijo. Tarčna zdravila tudi zavirajo pomembne znotrajcelične signalne poti in preprečujejo tvorbo novih žil v tumorju. Nekatera monoklonska protitelesa so konjugirana, kar pomeni, da imajo na svojo strukturo pripet bodisi citostatik (npr. trastuzumab emtansin) ali radioaktivni element ( $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab). Ob vezavi na ustrezno tarčo na rakavi celici se učinek monoklonskega protitelesa tako ojača s pomočjo citostatika ali sevanja (Gerber, 2008).

*Tabela 1. Seznam monoklonskih protiteles, ki se uporabljajo v onkologiji. VIR: lasten*

Monoklonsko protitelo	Tarča	Izvor protitelesa	Tip protitelesa	Način aplikacije	Indikacije
Bevacizumab ( <i>Avastin</i> <sup>®</sup> )	VEGF	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano nekonjugirano	iv	Kolorektalni rak, pljučni rak (neskvamozni), rak dojke, rak jajčnikov, rak ledvic
Brentuksimab vedotin ( <i>Adcetris</i> <sup>®</sup> )	CD30	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Himerno, konjugirano	iv	Hodgkinov limfom, anaplastični velikocelični limfom
Cetuksimab ( <i>Erbix</i> <sup>®</sup> )	EGFR	Sp2/0 celična linija	Himerno, nekonjugirano	iv	Kolorektalni rak, rak glave in vratu
Denosumab ( <i>Xgeva</i> <sup>®</sup> )	RANKL	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humano, nekonjugirano	sc	Zdravljenje kostnih zasevkov
Gemtuzumab ozogamicin ( <i>Mylotarg</i> <sup>®</sup> )	CD33	NS0 celična linija	Humanizirano konjugirano s toksinom	iv	Akutna mieloična levkemija
$^{90}\text{Y}$ -ibritumomab ( <i>Zevalin</i> <sup>®</sup> )	CD22	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Glodavsko, konjugirano z radioaktivnim iтриjem	iv	Ne-Hodgkinov limfom
Ipilimumab ( <i>Yervoy</i> <sup>®</sup> )	CTLA-4	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humano, nekonjugirano	iv	Maligni melanom

Ofatumumab ( <i>Arzerra</i> <sup>®</sup> )	CD20	NS0 celična linija	Humano, nekonjugirano		Kronična limfatična levkemija
Panitumumab ( <i>Vectibix</i> <sup>®</sup> )	EGFR	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humano, nekonjugirano	iv	Kolorektalni rak
Pertuzumab ( <i>Perjeta</i> <sup>®</sup> )	HER-2	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano, nekonjugirani	iv	Rak dojg
Rituksimab ( <i>Mabthera</i> <sup>®</sup> )	CD 20	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Himerno, nekonjugirano	iv	Ne-Hodgkinov limfom,  kronična limfatična levkemija
<sup>131</sup> J-tositumomab ( <i>Bexxar</i> <sup>®</sup> )	CD20	Sesalska celična linija	Glodavsko, konjugirano z radioaktivnim jodom	iv	Ne-Hodgkinov limfom
Trastuzumab ( <i>Herceptin</i> <sup>®</sup> )	HER-2	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano, nekonjugirano	iv, sc	Rak dojg, rak želodca
Trastuzumab emtansin ( <i>Kadcyla</i> <sup>®</sup> )	HER-2	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano. konjugirano	iv	Rak dojg

## Majhne molekule

Majhne molekule so pridobljene s kemično sintezo, ki je manj zahteven in cenejši postopek kot so biotehnološki procesi, potrebni za izdelavo monoklonskih protiteles. Zavirajo aktivnost znotrajceličnih molekul, ki sodelujejo v pomembnih signalnih poteh znotraj rakave celice (npr. tirozin in serin/treonin kinaze). Običajno so majhne molekule manj specifične kot monoklonska protitelesa in delujejo na več tarč hkrati. Ker majhne molekule niso proteini, jih je mogoče v telo vnesti peroralno, in ker se pretežno presnavljajo v jetrih, so možne interakcije z drugimi zdravili. Majhne molekule imajo krajši razpolovni čas kot monoklonska protitelesa, zato jih je za razliko od monoklonskih protiteles treba odmerjati vsakodnevno (Gerber, 2008; Imai, Takaoka, 2006). Tabela 2 prikazuje majhne molekule, ki jih uporabljamo v onkologiji.

Tabela 2. Majhne molekule, ki jih uporabljamo v onkologiji. VIR: lasten

<b>Majhna molekula</b>	<b>Tarče</b>	<b>Način aplikacije</b>	<b>Indikacije</b>
Bortezomib ( <i>Velcade</i> <sup>®</sup> )	26S proteasom	iv	Multipli mielom. limfom plaščnih celic
Dabrafenib ( <i>Tafinlar</i> <sup>®</sup> )	B-RAF	po	Maligni melanom
Dasatinib ( <i>Sprycel</i> <sup>®</sup> )	BCR-ABL, SRC, c-KIT, PDGFR	po	Kronična limfatična levkemija, akutna limfoblastna levkemija
Erlotinib ( <i>Tarceva</i> <sup>®</sup> )	EGFR	po	Nedrobnocelični pljučni rak
Everolimus ( <i>Afinitor</i> <sup>®</sup> )	mTOR	po	Rak ledvičnih celic, rak dojke nevroendokrini tumor trebušne slinavke
Gefitinib ( <i>Iressa</i> <sup>®</sup> )	EGFR	po	Nedrobnocelični pljučni rak
Imatinib ( <i>Glivec</i> <sup>®</sup> ) ( <i>Imatinib Accord</i> <sup>®</sup> , <i>Imatinib Actavis</i> <sup>®</sup> , <i>Imatinib Teva</i> <sup>®</sup> , <i>Imatinib Medac</i> <sup>®</sup> )	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR	po	Kronična limfatična levkemija, akutna limfoblastna levkemija, gastrointestinalni stromalni tumor, hipereozinofilni sindrom, sistemska mastocitoza, dermatofibrosarkom
Lapatinib ( <i>Tyverb</i> <sup>®</sup> )	EGFR, HER-2	po	Rak dojke (HER2-pozitiven)
Pazopanib ( <i>Votrien</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, PDGFR c-KIT		Rak ledvičnih celic, mehkotkivni sarkomi
Regorafenib ( <i>Stivarga</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, PDGFR, c-KIT, RET, Raf-1		Kolorektalni rak, gastrointestinalni stromalni tumor
Sorafenib ( <i>Nexavar</i> <sup>®</sup> )	B-RAF, VEGFR, PDGFR	po	Rak ledvičnih celic, hepatocelularni karcinom

Sunitinib ( <i>Sutent</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT3	po	rak ledvičnih celic, gastrointestinalni stromalni tumor, nevroendokrini tumor trebušne slinavke
Temsirolimus ( <i>Torisel</i> <sup>®</sup> )	mTOR	iv	Rak ledvičnih celic, limfom plaščnih celic
Trametinib ( <i>Mekinist</i> <sup>®</sup> )	MEK		Maligni melanom
Vemurafenib ( <i>Zelboraf</i> <sup>®</sup> )	B-RAF	po	Maligni melanom

## BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE

V onkologiji vse bolj stremimo k zdravljenju, ki je bolniku prilagojeno. To pomeni, da za vsakega posameznega bolnika poskušamo izbrati najbolj učinkovito zdravljenje, ki je hkrati tudi čim manj toksično. Čeprav je na voljo več t. i. tarčnih zdravil, so le nekatera od teh «tarčna» v polnem pomenu besede. Primer dobrih tarčnih zdravil so agensi, usmerjeni proti HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib). S temi zdravili ne zdravimo vseh bolnic z rakom dojke, ampak le tiste, katerih tumorji prekomerno izražajo HER2. Nasprotno pa za mnoga tarčna zdravila nimamo na voljo diagnostičnih testov, s pomočjo katerih bi vnaprej identificirali bolnike, ki bi od določenega tarčnega zdravljenja imeli največ koristi (npr. zaviralci angiogeneze, zaviralci mTOR). Dokazano je, da imajo tarčna zdravila, ki jih predpišemo na osnovi določenega diagnostičnega testa, boljše učinkovitost in manjšo toksičnost kot tarčna zdravila, pri katerih bolnikov za zdravljenje ne izberemo na osnovi diagnostičnega testa (Niraula et al., 2012; Amir et al., 2011).

## GENERIČNA IN BIOLOŠKO PODOBNA TARČNA ZDRAVILA

Pri proizvodnji majhnih molekul lahko drug proizvajalec s pomočjo kemične sinteze izdelava identično zdravilno učinkovino kot je originator. V tem primeru govorimo o *generičnih zdravilih*. Na primer, imatinib trenutno v Evropi prodaja pet različnih farmacevtskih proizvajalcev. Pri proizvodnji monoklonskih protiteles pa je zaradi same kompleksnosti postopka in zahtevanih posebnih pogojev nemogoče izdelati identično monoklonsko protiteleso, zato v tem primeru ne govorimo o generičnih zdravilih, ampak o *podobnih*

*bioloških zdravilih*. Podobno biološko zdravilo je torej podobno in ne enako originalnemu oziroma referenčnemu biološkemu zdravilu. Evropska agencija za zdravila je izdala jasna navodila, v katerih navaja, da za odobritev podobnega biološkega zdravila ne zadošča le dokazana bioekvivalenca z generičnimi zdravili, ampak mora proizvajalec podobnega biološkega zdravila opraviti tudi klinične raziskave, s katerimi dokaže varnost in učinkovitost zdravila (Guideline, 2015).

## ZAKLJUČEK

V onkologiji imamo danes na voljo številna tarčna zdravila, ki so ali majhne molekule ali monoklonska protitelesa. Medtem ko so za zdravljenje z nekaterimi tarčnimi zdravili ustrezni le bolniki z določenimi tumorskimi patohistološkimi ali molekularnimi značilnostmi, za številna druga tarčna zdravila še ne znamo izbrati bolnikov, ki bi od takega zdravljenja imeli največ koristi. Po izteku patentnih zaščit za majhne molekule so se na trgu že pojavila prva generična zdravila, v bližnji prihodnosti pa se bomo soočili tudi s podobnimi biološkimi zdravili.

## LITERATURA

*Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J et al. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. J Clin Oncol 2011; 29(18): 2543-9.*

*Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. Nat Rev Cancer 2001; 1(2): 118-29.*

*Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. Am Fam Physician 2008; 77(3): 311-9.*

*Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency. Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (21.1.2015).*

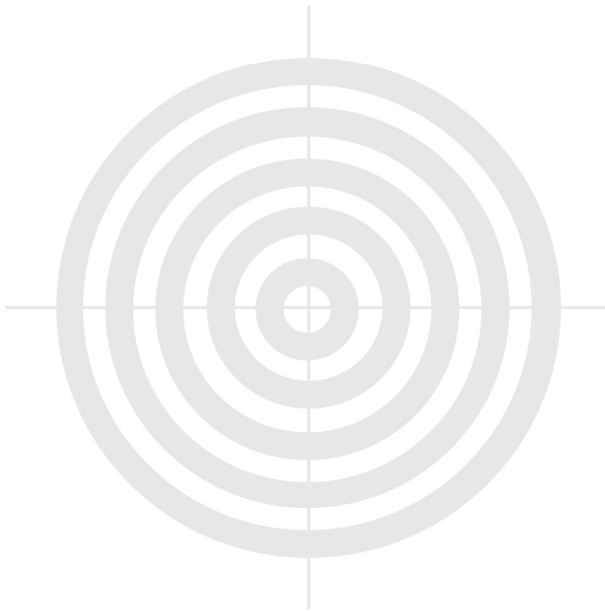
*Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6(9): 714-27.*

*Malhotra V, Perry MC. Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window. Cancer Biol Ther 2003; 2(4 Suppl 1): S2-4.*

*Niraula S, Seruga B, Ocana A et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. J Clin Oncol 2012; 30(24): 3012-9.*

*Paez JG, Jänne PA, Lee JC. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304(5676): 1497-500.*

*Slamon DJ, Clark GM. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? Science 1988; 240 (4860): 1795-8.*





# BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE

Izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

bzakotnik@onko-i.si

## IZVLEČEK

V zadnjem desetletju se je z napredkom molekularne biologije in novih tehnologij, ki omogočajo analizo praktično celotnega genoma, pojavil pojem tako imenovane personalizirane medicine oziroma bolniku prilagojeno zdravljenje. Z napredkom znanja na področju molekularne biologije celice in genetike je prišlo v zadnjem času do odkritij mutacij, ki so odgovorne za rast in razmnoževanje rakastih celic – gonilnih mutacij (angl. driver mutations). Te mutacije služijo kot tarče za razvoj zdravil, ki zavirajo posledice take mutacije in ne vplivajo na zdrave celice, imenujemo jih tarčna zdravila. Prav tako je mogoče na osnovi mutacij ločiti bolnike po odstranitvi primarnega tumorja na tiste, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni, in tiste, ki so z lokalnim zdravljenjem že pozdravljeni. Poleg tega pa so z isto tehnologijo ugotovili, da so tudi mehanizmi za metabolizem zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje, lahko med posamezniki različni, zaradi česar isto zdravilo v enakem odmerku ni primerno za vse. S tem področjem se ukvarja farmakogenomika. Ob upoštevanju vseh teh dejstev je prihodnost bolniku prilagojenega zdravljenja v izdelavi genskih podpisov za posamezne rake. Na osnovi takšnega podpisa bo odločitev o zdravljenju bistveno bolj individualna kot danes. Glavna ovira za uspešnost takšnega zdravljenja pa je razvoj odpornosti proti zdravilom, ki je posledica osnovne lastnosti celice, ki jo je pridobila skozi evolucijo. S kombinacijo tarčnih zdravil in z novimi dognanji o mehanizmih odpornosti je mogoče v bodočnosti pričakovati še boljši izid zdravljenja.

**Ključne besede:** genski podpis, farmakogenomika, tarčna zdravila

## UVOD

V zadnjem desetletju se je z napredkom molekularne biologije in novih tehnologij, ki omogočajo analizo praktično celotnega genoma, pojavil pojem tako imenovane personalizirane medicine, ki ga lahko prevedemo kot posameznemu bolniku prilagojeno zdravljenje. Še posebej to velja za področje zdravljenja raka, saj gre za bolezen, ki postaja zaradi staranja prebivalstva najpomembnejši zdravstveni problem. Pri moških je rak vodilni vzrok umrljivosti v velikem številu držav v Evropi, tudi v Sloveniji, in drugi vzrok umrljivosti pri ženskah. Ravno z napredkom znanja na področju molekularne biologije celice in genetike je prišlo v zadnjem času do odkritij mutacij, ki so odgovorne za rast in razmnoževanje rakastih celic – gonilnih mutacij (angl. driver mutations), torej so odgovorne za rast tumorja in metastaz. Te mutacije služijo kot tarče za razvoj zdravil, ki zavirajo posledice take mutacije in ne vplivajo na zdrave celice, imenujemo jih tarčna zdravila. Prav tako lahko na osnovi teh mutacij ločimo bolnike po odstranitvi primarnega tumorja na tiste, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni, in tiste, ki so z lokalnim zdravljenjem pozdravljeni. Poleg tega pa so z isto tehnologijo ugotovili tudi, da so tudi mehanizmi za metabolizem zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje, lahko med posamezniki različni, zaradi česar isto zdravilo v enakem odmerku ni primerno za vse. S tem področjem se ukvarja farmakogenomika. Ravno z novimi spoznanji in tehnologijami pa odkrivamo tudi vse večjo kompleksnost mehanizmov primarne in sekundarne odpornosti rakavih celic proti zdravilom, ki predstavlja velike omejitve za uspeh personalizirane medicine na področju raka. Bolniku prilagojeno zdravljenje torej temelji na principih molekularne biologije, ki nam omogoča izbor najprimernejšega zdravljenja pri posameznem bolniku ob upoštevanju farmakogenomike (Van t Veer, Bernards, 2008; Weng et al., 2013; Yamayoshi, Iida, Tanigawara, 2005).

## BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Kljub uspešnemu lokalnemu zdravljenju s kirurgijo, obsevanjem ali kombinacijo obeh metod se rak velikokrat ponovi, tako lokalno kot oddaljeno, in večinoma bolniki z rakom umirajo zaradi zasevkov v drugih organih, torej zaradi sistemskega razsoja bolezni. Seveda se rak ne ponovi pri vseh po lokalnem zdravljenju. To je odvisno tako od velikosti primarnega tumorja, prizadetosti področnih bezgavk, kakor tudi od lastnosti samega tumorja (stopnje malignosti). Že ti trije klasični dejavniki lahko napovejo verjetnost

za ponovitev bolezni pri posameznem bolniku in nam že od začetkov dopolnilnega (adjuvantnega) zdravljenja pomagajo pri odločitvah, katere bolnike bomo dopolnilno zdravili in katere ne. To lahko štejeemo za začetke bolniku prilagojenega zdravljenja. Seveda je napoved s temi klasičnimi dejavniki manj zanesljiva kot z dodatno molekularno analizo lastnosti tumorja, ki nam jo omogočajo moderni postopki molekularne biologije. V postopku, ki je shematsko prikazan na sliki 1, izberemo skupino genov pri neki rakavi bolezni, ki nam napovedujejo ponovitev bolezni. Z gensko analizo določimo, če so mutirani ali ne. Te podatke obdelamo s pomočjo bioinformatike in tako dobimo tako imenovani genski podpis (Van ,t Veer, Bernards, 2008).

Na osnovi teh spoznanj je pri posameznem bolniku lahko ta genski podpis »slab« in z zelo veliko verjetnostjo napoveduje ponovitev bolezni. Pri teh bolnikih je dopolnilno zdravljenje smiselno, saj pričakujemo zelo veliko absolutno korist. Nasprotno pa pri bolnikih z »dobrim« podpisom dopolnilno zdravljenje ni smiselno, saj bi se bolezen pri njih ponovila le izjemoma, izpostavljeni pa bi bili dopolnilnemu zdravljenju, ki ponavadi ni brez sopojavov. Nato preidemo na drugo fazo postopka posameznemu bolniku prilagojenega zdravljenja (ki je podoben tako za dopolnilno zdravljenje kot za zdravljenje razsejane bolezni), to je izbira najprimernejšega zdravila oziroma zdravil na osnovi mutacij(e) v tumorju pri tem bolniku, ki je odgovorna za rast tumorja. Če ta proces lahko zaustavimo, maligne celice propadejo, zdravim pa ne škodujemo v tolikšni meri, ker take mutacije nimajo. S tem lahko z dopolnilnim zdravljenjem bolnika pozdravimo oziroma zazdravimo pri bolezni, ki je razsejana. Prvo tako bolniku prilagojeno zdravljenje je bilo že pred mnogimi leti (proti)hormonsko zdravljenje raka dojk pri bolnicah, ki so imele prekomerno izražene hormonske receptorje. Princip ostaja enak, določamo pa vrsto drugih mutiranih ali prekomerno izraženih genov, na katere lahko s tarčnimi zdravili vplivamo, in izberemo tista, ki so primerna za posameznega bolnika. Za zares bolniku prilagojeno zdravljenje bi morali vključiti še tretjo fazo pri izboru zdravljenja, to je farmakogenomiko. Pod tem pojmom razumemo povezavo med humano genetiko in odgovorom na zdravila; to je veja farmakologije, ki raziskuje in išče mutacije genov, ki so odgovorni za metabolizem zdravil, transport zdravil v telesu, in molekularne tarče za ta zdravila (Weng et al., 2013; Yamayoshi, Iida, Tanigawara, 2005). Raziskav na tem področju je precej (Goričar, 2014; Goričar, 2015), v praksi zaenkrat genskih analiz ne uporabljamo rutinsko, vsekakor pa bo v bodoče tudi to nekaj dodalo k uspehu zdravljenja in končnemu cilju - ozdravitvi.

## OMEJITVE BOLNIKU PRILAGOJENEGA ZDRAVLJENJA

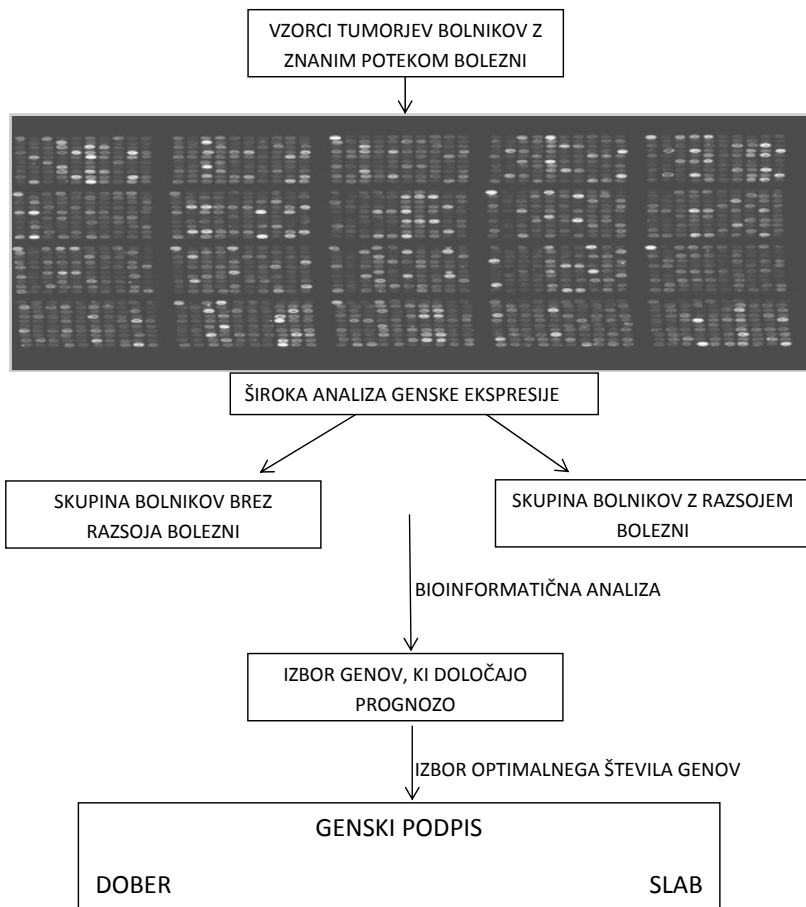
Brez mutacij v genih ne bi bilo raka, seveda pa brez njih tudi ne bi bilo evolucije. Darwinovo načelo selekcije in obstanka vrst velja tudi za rakave celice. Celica ima namreč vrsto vgrajenih mehanizmov, da se izogne nekemu strupu (zdravilu), ki bi sicer povzročilo njeno smrt, in preživi, se deli naprej, vse hčerinske celice pa to lastnost obdržijo – tumor postane odporen proti zdravilom. Nekateri tumorji imajo to sposobnost bolj izraženo kot drugi, odvisna pa je tudi od mase tumorskih celic ob začetku zdravljenja, saj je število mutacij odvisno od števila celic in števila delitev (nekaj seveda tudi od dejavnikov okolja). Drug, morda še bolj pomemben dejavnik, ki ga pojasnjujejo raziskave, je znotrajtumorska genetska variabilnost, tako v primarnem tumorju, predvsem pa ob ponovitvah po prvem zdravljenju (Gerlinger, 2012). Z jemanjem vzorcev iz več delov tumorja ali različnih metastaz ugotovljamo povsem različne mutacije in s tem tudi različno občutljivost/odpornost za tarčna zdravila in kemoterapijo. Morda je ena rešitev za ta izziv narave (poligenska odpornost raka proti zdravilom) racionalna kombinacija tarčnih zdravil in seveda dodatne raziskave na področju mehanizmov odpornosti proti tarčnim zdravilom (Al-Lazikani, 2012; Garraway, 2012).

Druga takšna omejitev so sopojavi tega zdravljenja. Ob besedah bolniku prilagojeno zdravljenje poleg boljšega učinka pričakujemo tudi, da bo imelo to zdravljenje bistveno manj sopojavov, saj deluje le na spremenjene tarče v maligni celici. Vendar se je v praksi izkazalo, da je biologija celice bistveno bolj kompleksna, kot jo danes razumemo. Vsa ta zdravljenja imajo sopojave, ki se v veliki meri razlikujejo od sopojavov pri klasični kemoterapiji, najbolj na področju slabosti in bruhanja (za preprečevanje tega imamo sicer danes zelo učinkovita zdravila) in toksičnega vpliva na kostni mozeg. Tarčna zdravila imajo drugačne sopojave, ki pa niso predmet tega prispevka. Pojavlja pa se dodaten problem; ta zdravila se jemljejo večinoma res skozi usta, vendar kontinuirano do razvoja odpornosti – napredovanja bolezni. Pri nekaterih lahko to traja precej dolgo (kar je sicer želeno), vendar pa lahko postanejo s časom sopojavi kljub podpornemu zdravljenju tako moteči, da bolniki z zdravljenjem ne morejo nadaljevati oziroma je njihova kakovost življenja močno zmanjšana. Seveda pa vsa tarčna zdravila niso enaka, saj imajo različna prijemališča in načine delovanja.

Tretja omejitev je dostopnost do teh zdravil zaradi cene zdravila, ki pa na srečo v Sloveniji, ki ima dobro javno zdravstvo in zaenkrat stabilno financiranje, ni v ospredju,.

## ZAKLJUČEK

Z novimi dognanji molekularne biologije smo odkrili nekaj mutacij, ki so odgovorne za nastanek in rast rakavih celic. S tem vstopamo v novo obdobje, ko bomo lahko z novimi tehnologijami in s pomočjo bioinformatike razvozlali zapleten mehanizem nastanka, razmnoževanja in umiranja rakavih celic ter z novo biotehnologijo pridobivanja novih molekul, ki bodo te procese zavirale, obvladovali raka. Vprašanje pa je, če ga bomo povsem obvladali, morda v zelo daljni bodočnosti.



Slika 1. Izdelava genskega podpisa, Branko Zakotnik, 2015

VIR: lasten

## LITERATURA

*See comment in PubMed Commons below*

*Al-Lazikani B, Banerji U, Workman P. Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. Nat Biotechnol. 2012 Jul 10;30(7):679-92.*

*Garraway LA, Jänne PA. Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. Cancer Discov. 2012 Mar;2(3):214-26.*

*Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):883-92.*

*Goričar K, Kovač V, Jazbec J, Zakotnik B, Lamovec J, Dolžan V. Genetic variability of DNA repair mechanisms and glutathione-S-transferase genes influences treatment outcome in osteosarcoma. Cancer Epidemiol. 2015 Jan 12, Ahead of print.*

*Goričar K, Kovač V, Jazbec J, Zakotnik B, Lamovec J, Dolžan V. Influence of the folate pathway and transporter polymorphisms on methotrexate treatment outcome in osteosarcoma. Pharmacogenet Genomics. 2014 Oct;24(10):514-21.*

*Laura J. van ,t Veer; René Bernards. Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. Nature. April 2008 ; 452(3), 564-570.*

*Li Ming Weng, Li Zhang, Yan Peng, R Stephanie Huang. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: A Bridge to Individualized Cancer Therapy. Pharmacogenomics. 2013;14(3):15-24.*

*Yamayoshi Y, Iida E, Tanigawara Y. Cancer pharmacogenomics: international trends.*

*Int J Clin Oncol. 2005 Feb;10(1):5-13.*

# PREDKLINIČNE RAZISKAVE TARČNIH ZDRAVIL

**Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju

mcemazar@onko-i.si; maja.cemazar@fvz.upr.si

## IZVLEČEK

V prispevku so predstavljene predklinične raziskave. Predklinične raziskave zajemajo preučevanje mehanizmov nastanka in razvoja raka ter bioloških in molekularnih značilnosti malignih celic in tumorjev. Poleg tega predklinične raziskave preučujejo tudi učinke različnih vrst zdravljenja ali njihovih kombinacij na eksperimentalnih tumorjih laboratorijskih živali, s poudarkom na specifičnosti, ki je pomembna pri razvoju in ovrednotenju tarčnih zdravil. Predstavljene so tudi translacijske raziskave, ki vključujejo prenos novih vrst zdravljenja v klinično prakso in preučevanje bioloških označevalcev na velikem številu kliničnih vzorcev tumorjev z orodji genomike, proteomike, farmakogenomike in metabolomike z namenom iskanja novih terapevtskih tarč ter diagnostičnih in napovednih dejavnikov.

Pomen predkliničnih in translacijskih raziskav je predvsem v povezovanju znanja o biologiji tumorjev na molekularnem področju s kliničnim zdravljenjem, ki pa je uspešno samo ob dobrem in produktivnem sodelovanju vseh raziskovalcev, predklinikov in klinikov.

**Ključne besede:** translacijska onkologija, celične kulture, živalski tumorski modeli

## UVOD

Rak je bolezen, za katero je značilna nenadzorovana delitev celic in sposobnost teh celic, da vdirajo med druge celice z neposrednim vraščanjem v lokalna tkiva (invazija) ali z migracijo celic na bolj oddaljena mesta (za-

sevanje). Te spremenjene biološke lastnosti rakavih celic so posledica poškodb (mutacij) na DNA, predvsem v genih, ki nadzorujejo delitev, smrt in diferenciacijo celic. Te mutacije so lahko dedne ali pridobljene in vodijo v nenadzorovano delitev celic in nastanek tumorja. Izraz tumor (po latinsko »oteklina«) se nanaša na katerokoli nenormalno maso tkiva, ki je lahko maligna (rakava) ali benigna (nerakava). Le maligni tumorji imajo sposobnost invazije v druga tkiva in zasevanja (Tannock et al., 2013).

## **Karcinogeneza in lastnosti rakavih celic**

Rak je bolezen genov. Običajno mora priti do več mutacij, preden se normalna celica spremeni v rakasto. Proces vključuje tako protoonkogene kot tumor-supresorske gene, ki lahko nosijo zapis bodisi za proteine bodisi za molekule RNA (t. i. nekodirajoče molekule RNA), ki regulirajo prepisovanje genov in molekul mRNA, ki nosijo zapis za proteine (t. i. kodirajoči geni).

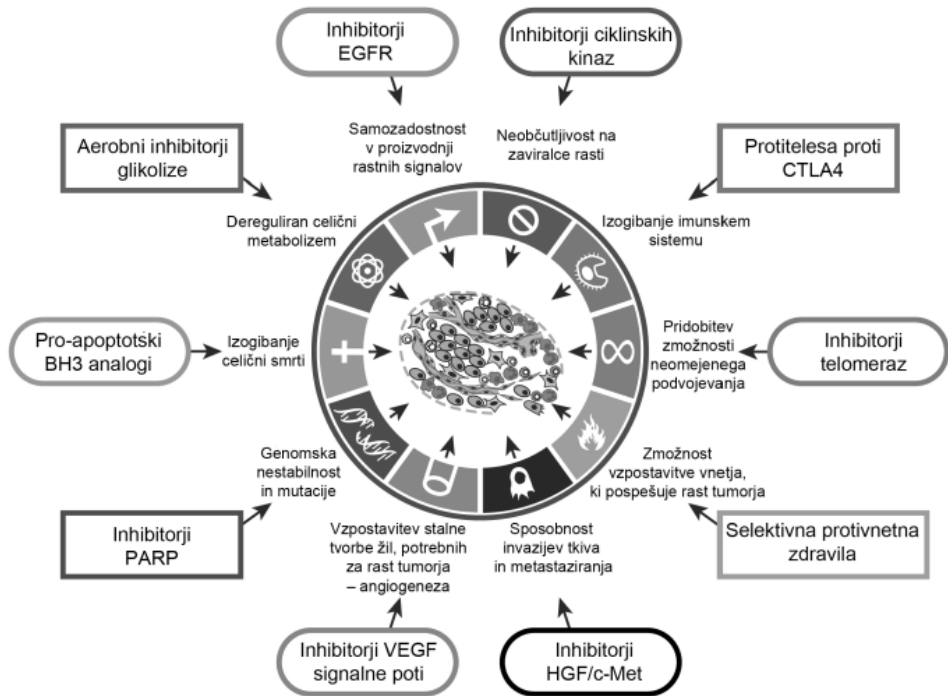
Med najbolj proučene gene, katerih mutacije vodijo do nastanka raka, spadajo protoonkogeni in tumor-supresorski geni, ki nosijo zapis za proteine (onkoproteine in tumor-supresorske proteine).

Protoonkogeni nosijo zapise za proteine, ki sodelujejo pri prenosu signalov. Te beljakovine sodelujejo pri prenosu sporočil celici ali drugim celicam, da je treba skozi proces delitve (mitoza in citokineza). Ko mutirajo, postanejo onkogeni in pošiljajo nepravilne signale, kar lahko vodi do prekomerne delitve celice. Protoonkogeni so večinoma molekule, ki sodelujejo v signalnih poteh; lahko so rastni faktorji ali receptorji rastnih faktorjev (HER2/neu, ErbB2, PDGF), molekule, ki prenašajo signale (ras in src), transkripcijski faktorji (myc, fos in jun) ali protoonkogeni, ki kodirajo antiapoptoske proteine (Bcl-2 ali Mdm2). Prav ti proteini so glavne tarče, proti katerim razvijamo tarčna zdravila. Pomembno pa je seveda poznati natančne mehanizme signalnih poti, da ima z zdravilom povzročena inhibicija res učinek na delovanje rakave celice.

Tumor-supresorski geni nosijo zapis za proteine, ki zaustavijo ali upočasnijo proces celične delitve, z namenom, da se popravi DNA. Njihovo izražanje običajno spodbudijo signali, ki sporočijo, da je prišlo do poškodbe DNA. Mutacija lahko prizadene sam tumor-supresorski gen ali pa signalno pot, ki jo ta aktivira, zato je ovirano popravilo DNA. Primeri tumor-supresorskih genov so p53, RB1, APC in BRCA1 (Weinberg, 2013; Tannock et al., 2013).



Med karcinogenezo rakave celice pridobijo mnogo lastnosti, po katerih se razlikujejo od normalnih celic. Poznavanje teh specifičnih lastnosti ter celic, proteinov in molekul RNA, ki so vpleteni v te spremenjene procese (lastnosti), nam omogoča, da razvijemo tudi ustrezna zdravila proti tem spremenjenim lastnostim tumorskih celic oz. molekulam (Slika 1) (Hanahan, Weinberg, 2011).



Hanahan and Weinberg, 2011

**Cell**  
PRESS

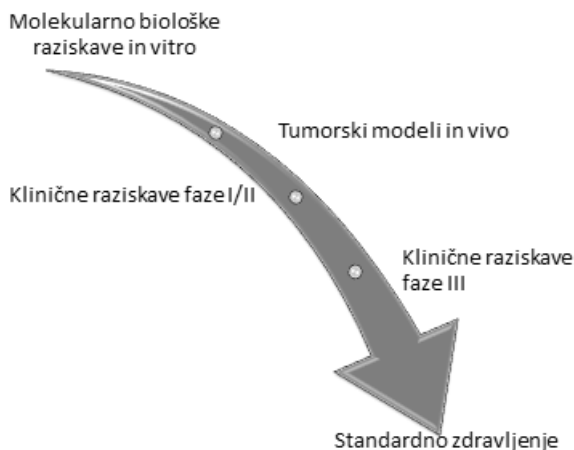
*Slika 1: Lastnosti tumorskih celic in tarčna zdravila (prirejeno po Hanahan, Weinberg, 2011).*

## Predklinične raziskave

Ekperimentalna onkologija se ukvarja z raziskavami raka na predkliničnem nivoju. Preučuje mehanizme nastanka in razvoja raka, biološke in molekularne značilnosti malignih celic in tumorjev ter učinke različnih vrst zdravljenja ali njihovih kombinacij na eksperimentalnih tumorjih laboratorijskih živali. Tako se večina znanja o biologiji tumorjev zbira na predkliničnem

nivoju. Za uvedbo novih vrst zdravljenj v klinično onkologijo in njihovo rutinsko uporabo pa je potreben prenos znanja iz predklinike s pomočjo načrtovanih kliničnih raziskav. Ta prenos znanja se izvaja s translacijskimi raziskavami (Slika 2). Nobena klinična raziskava, ki uvaja novo zdravljenje, ne more dobiti privolitve strokovnih in etičnih komisij, če nima trdnih dokazov v predkliničnih raziskavah o potencialnem učinku tudi na ljudeh. Mnoge translacijske raziskave pa potekajo tudi na biološkem materialu zdravljenih bolnikov, tako da preučujejo biološke označevalce ali molekularne mehanizme in s tem razloge za uspešnost ali neuspešnost zdravljenja (Serša, 2009).

S takimi raziskavami tudi preučujemo in določamo potencialne tarče (mutirani, spremenjeni proteini), proti katerim razvijamo zdravila.



Slika 2: Veriga raziskav v onkologiji, VIR: lasten.

Zato je vloga eksperimentalne predklinične onkologije nepogrešljiva za prenos znanja o biologiji malignih celic v klinično testiranje in prakso. Za dobro sodelovanje med »eksperimentalci« (biologi, kemiki, mikrobiologi, farmacevti itd.) in kliničnimi onkologi je potrebno medsebojno poznavanje področij delovanja. Predkliniki morajo imeti dovolj znanja o kliničnih problemih v onkologiji, da lahko zastavijo raziskave, ki so klinično pomembne,

kliniki pa osnovna znanja o biologiji raka in predkliničnih testih, da lahko na osnovi njihovih izsledkov načrtujejo klinične raziskave. Ravno sodelovanje, zaupanje in raziskovalni nemir je tisto, kar je gonilna sila napredka v onkologiji.

Predklinične raziskave potekajo na različnih bioloških vzorcih bolnikov, celičnih kulturah in laboratorijskih živalih.

Molekularnobiološke metode, ki jih uporabljamo pri rakavih boleznih za preučevanje karcinogeneze, določevanje potencialnih tarč in ugotavljanje učinkov specifičnega zdravljenja, so (Tannock et al.,2013):

A. Kromosomske analize rakavih celic v primerjavi z normalnim človeškim kariotipom:

- spektralna kariotipizacija (SKY in FISH).

B. Molekularne analize, ki obsegajo:

- sekveniranje DNA in določanje mutacij,
- kvalitativno in kvantitativno določevanje genov: PCR in PCR v realnem času (qPCR),
- analize polimorfizmov posameznih nukleotidov: SNP (angl. single nucleotide polymorphism),
- hibridizacijo nukleinskih kislin, uporabo restrikcijskih encimov in manipulacijo genov,
- ustvarjanje gensko spremenjenih klonov: genska transfekcija in mutageneza ter
- funkcionalno inaktivacijo genov na različnih nivojih izražanja.

C. Genomske metode:

- fluorescenčna in situ hibridizacija (FISH),
- primerjalna genomska hibridizacija (CHG),
- mikromreže za določevanje genske ekspresije (hibridizacija).

D. Proteinske metode:

- proteinske mikromreže (imunski odtisi), ekspresija proteinov (metode ELISA),
- analiza tkivnih rezin (histološke, histopatološke in imunohistološke metode),
- analiza posameznih celic (citopatološke in imunocitološke metode),

- X-žarki – rentgenska analiza in nuklearna magnetna resonanca proteinskih struktur,
- encimske aktivnosti.

Te metode lahko izvajamo neposredno na vzorcih, pridobljenih od bolnikov (biopsije, histološki vzorci, primarne celične kulture), ali pa na trajnih celičnih kulturah *in vitro* in tumorskih modelih *in vivo* (Hau, 2003; Workman et al., 2010).

Tako imenovane *in vitro* raziskave omogočajo gojenje različnih vrst celic v kulturah, kar zagotavlja homogen sistem (enake celice) v izoliranih pogojih, brez vplivov fizioloških dejavnikov organizma. Celične kulture, predvsem humanih tumorjev, so nepogrešljivo orodje pri predkliničnih raziskavah o raku. Za zelo veliko celičnih kultur namreč natančno vemo, kateri geni so mutirani, in tako lahko zelo natančno spremljamo učinek določenega tarčnega zdravila na neko signalno pot, za katero vemo, kateri proteini v tej signalni poti so mutirani. Najnovejše metode z uporabo tehnologije CRISPR/Cas9 pa nam omogočajo pripravo celičnih linij s točno usmerjenimi mutacijami, tako da lahko še bolj natančno spremljamo mehanizme delovanja tarčnih zdravil na posamezne signalne poti (Sander, Joung, 2014). Naslednji višji nivo od celičnih kultur so tumorski modeli *in vivo* na laboratorijskih živalih, kjer ugotovljamo tako sistemske spremembe kot tudi protitumorsko učinkovitost. Na voljo je vrsta mišjih in humanih tumorskih modelov, ki jih lahko presadimo v različne organe laboratorijskih živali, najprimernejše pa je ortotopično presajanje (v organ, iz katerega tumor primarno izhaja). Kot laboratorijske živali največkrat uporabljamo laboratorijske miši, v manjši meri podgane, pa tudi prašiče, pse, mačke in opice. Za presajanje humanih tumorskih celičnih linij v laboratorijske miši uporabljamo imunsko zavrte živali (gole miši in SCID-miši). Namen preizkušanja učinkovin na laboratorijskih živalih je čim bolj se približati pogojem in razmeram, ki so prisotne pri humanih tumorjih, z upoštevanjem razlik v fiziologiji. Načelo 3R (reduction, refinement in replacement) moramo upoštevati pri vseh raziskavah na živalih. Posebno pozornost moramo posvetiti načrtovanju poskusov (pilotne študije, nasvet statistika, učenje dela z živalmi in pravilna dokumentacija), napovedovanju in prepoznavanju stranskih učinkov, določevanju stopnje bolečine in stresa, poznavanju biologije tumorjev, čim bolj humanemu izboru postopkov, stalnemu pregledovanju živali, dokumentaciji in objavljanju. Seveda pa je treba za raziskave na laboratorijskih živalih pridobiti vsa ustrezna dovoljenja (Ministrstva za kmetijstvo in okolje in Republiške etične ko-

misije za poskuse na živalih). Teste, ki jih uporabljamo za določevanje protitumorskega učinka, razdelimo na: test klonogenosti, test zaostanka rasti in test lokalnega nadzora rasti tumorjev. Bolj pomembna kot absolutna občutljivost tumorskih celic na določeno zdravljenje pa je relativna občutljivost v primerjavi z občutljivostjo normalnih tkiv. Teste, s katerimi ovrednotimo občutljivost normalnih tkiv, delimo na teste klonogenosti in teste, ki ovrednotijo funkcionalnost tkiv (Hau, 2003; Workman et al., 2010).

## ZAKLJUČEK

Z rezultati poskusov, ki jih opravimo na predkliničnem nivoju, kjer dokažemo, da je tarčno zdravilo specifično (res cilja tarčo, proti kateri je bilo razvito), učinkovito (ima dober protitumorski učinek) in ne povzroča neželenih stranskih učinkov (nima oz. ima minimalen učinek »off-target«), lahko začnemo pripravljati t. i. translacijske raziskave, ki so most med bazičnimi in kliničnimi raziskavami in omogočajo vstop novim, tarčnim zdravilom v klinično uporabo.

## LITERATURA

Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. *Cell*. 2011;144:646-74.

Hau J. *Animal models*. In: Hau J, Van Hoosier GL, eds. *Handbook of Laboratory Animal Science*, 2nd ed. Volume II: *Animal models*. Boca Raton: CRC press; 2003: 1–9.

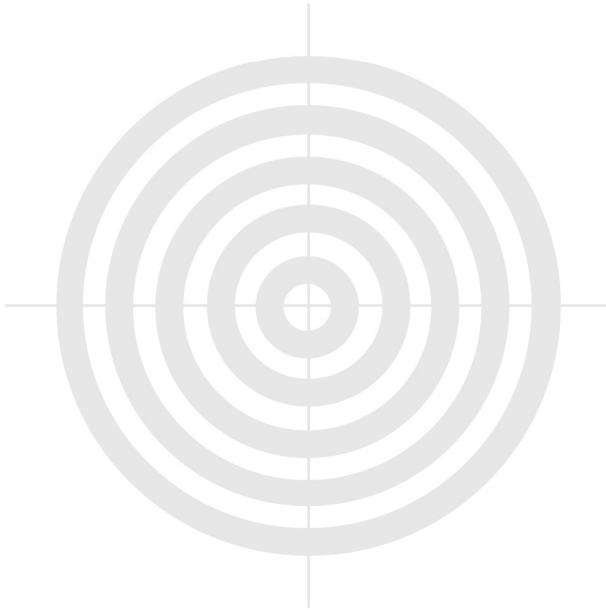
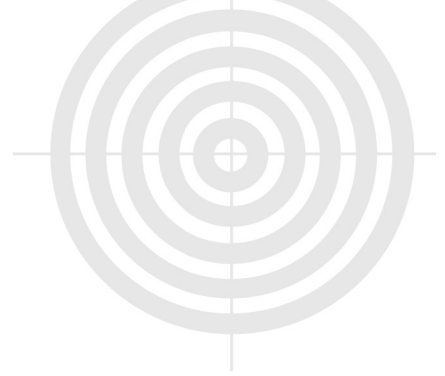
Sander JD, Joung JK. *CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes*. *Nat Biotechnol*. 2014;32(4):347-55.

Serša G, Čufer T, Sadikov A. *Predklinične, klinične in translacijske raziskave ter statistika v onkoloških raziskavah*. In Novaković S, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J, eds. *Onkologija*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009: 74-83.

Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington L. *The Basic Science of Oncology, Fifth Edition*. USA:Mc Graw Hill Education; 2013.

Weinberg AR. *The Biology of Cancer, 2nd Edition*. USA:Garland Science; 2013.

*Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, Balmain A, Bruder G, Chaplin D J, Double JA, Everitt J, Farningham DAH, Glennie MJ, Kelland LR, Robinson V, Stratford IJ, Tozer GM, Watson S, Wedge SR, Eccles SA. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. Brit J Cancer. 2010;102:1555–77.*



# VARNO DELO S TARČNIMI ZDRAVILI – PRIPOROČILA ZA RAVNANJE, PRIPRAVO, TRANSPORT IN APLIKACIJO

Asist. Monika Sonc, mag. farm., spec.

Onkološki inštitut Ljubljana, Lekarna

msonc@onko-i.si

## IZVLEČEK

Pojem tarčna zdravila v onkologiji zajema zdravila s specifičnim delovanjem na določene tarče, ki so močnejše izražene na površini ali v notranjosti malignih celic. Tarčna zdravila so lahko bodisi biološka (npr. monoklonska protitelesa) ali pa s kemijsko sintezo pridobljene učinkovine (npr. zaviralci tirozin kinaz). Toksičnost klasičnih protitumorih zdravil je dobro poznana, o škodljivosti tarčnih zdravil pa je zaenkrat na voljo manj podatkov. Pri uporabi tarčnih zdravil je zato treba upoštevati njihove fizikalno-kemijske lastnosti in priporočila, ki izhajajo iz njih glede shranjevanja, priprave, aplikacije in transporta.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, biološka zdravila, varno ravnanje

## UVOD

Poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti tarčnih in bioloških zdravil je ključnega pomena za razumevanje priporočil glede pravilnega in varnega ravnanja z njimi. Z upoštevanjem priporočil zagotovimo učinkovito in varno zdravilo in hkrati varnost za zdravstveno osebje, ki z zdravilom dela.

Biološko zdravilo je zdravilo, pridobljeno iz biološkega materiala. Sodobna biološka zdravila predstavljajo novejšo skupino zdravil, pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNK. Po svoji sestavi so proteini – bodisi v enem delu svoje sestave bodisi v celoti. Razdelimo jih lahko na:

- rekombinantne proteine (npr. interferoni),
- rekombinantno pridobljena cepiva in
- monoklonska protitelesa.

Tarčna zdravila so širši pojem, s katerim zajamemo vsa zdravila s specifičnim delovanjem na določene tarče, ki so močnejše izražene pri malignih celi-  
cah. Nahajajo se lahko na njihovi površini (npr. VEGF, EGFR) ali pa znotraj celic – znotrajcelične tirozin kinaze (npr. BRAF, MEK). Monoklonska protitelesa delujejo na zunajcelični del receptorja, manjše zdravilne učinkovine pa lahko preidejo celično membrano in delujejo tudi na znotrajceličnih tarčah. Med tarčna zdravila tako spadajo tudi učinkovine, pridobljene s kemijsko sintezo – zaviralci (inhibitorji) tirozin kinaz.

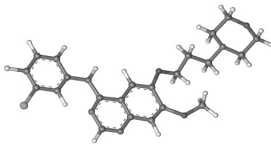
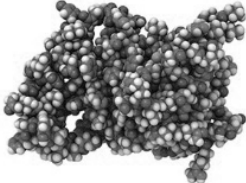
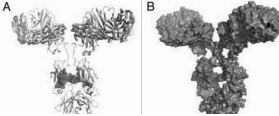
Slika 1 prikazuje razliko v kompleksnosti in velikosti inhibitorjev tirozin kinaz in bioloških zdravil.

## **RAVNANJE S TARČNIMI ZDRAVILI**

Uporaba tarčnih zdravil v onkologiji strmo narašča. Toksičnost klasičnih protitumorih zdravil je dobro poznana, o škodljivosti tarčnih zdravil pa je zaenkrat na voljo manj podatkov. Ameriški Nacionalni inštitut za varnost in zdravje pri delu (National Institute of Occupational Safety and Health [NIO-SH]) je sprejel kriterije za opredelitev nevarnih zdravil (kancerogenost, genotoksičnost, reprodukcijska toksičnost, teratogenost, toksičnost za organe pri nizkih odmerkih pri ljudeh, podobnost nevarnim zdravilom po strukturi ali toksičnosti); s pomočjo teh lastnosti učinkovin lahko ocenimo tveganje, ki ga predstavlja dana snov pri delu za zdravstveno osebje. Za monoklonska protitelesa v grobem velja, da zaradi svoje velikosti predstavljajo nizko tveganje za sistemsko izpostavljenost, izjema so le konjugati protiteles s citostatiki (trastuzumab emtanzin, brentuksimab vedotin) (Connor, MacKenzie, 2011; Halsen, Krämer, 2011).

Peroralna tarčna zdravila kljub specifičnemu mehanizmu delovanja predstavljajo tveganje za zdravstvene delavce, bolnike in njihove svojce. Krajši razpolovni čas teh učinkovin zahteva dnevno odmerjanje, kar pomeni pogostejši stik z zdravilom ter povečano možnost za neželjeno izpostavljenost ob nepravilnem ravnanju. Izobraževanje o varni uporabi v domačem okolju je zato zelo pomembno.



		
Gefitinib	Rastni hormon	Monoklonsko protitelo
55 atomov	3,000 atomov	25,000 atomov

*Slika 1: Primerjava velikosti gefitiniba (inhibitor tirozin kinaze) z velikostjo bioloških zdravilnih učinkovin. (Wikipedia, 2015)*

Fizikalno-kemične lastnosti bioloških protitumornih učinkovin zahtevajo pri pripravi in ravnanju dodatno skrb. Po zgradbi so biološka zdravila proteinske učinkovine s kompleksno tridimenzionalno strukturo, njihova konformacija pa je odvisna tudi od medija, v katerem je protein suspendiran. Med izdelavo pripravkov za intravensko aplikacijo moramo s pravilnim ravnanjem zmanjšati možnost za povzročitev kemijske ali fizikalne nestabilnosti, saj ti pojavi lahko znižajo učinkovitost zdravila. Pri pripravi zdravila na lastnosti učinkovine vplivajo sledeči procesi: temperaturne spremembe, izpostavljenost snovi kisiku, hitrost dodajanja topila, mešanje raztopine, prisotnost kovinskih ionov ter prisotnost nečistoč, ki jih lahko vnesemo z brizgami, zamaški, primarno ovojnino. Ti procesi lahko povzročijo neželene kemijske ali fizikalne spremembe zdravilne učinkovine in se jim zdravstveni delavci zato želimo izogniti (Astier, 2007; Lahlou et al., 2009).

### **Priporočila za ravnanje s peroralnimi tarčnimi zdravili (Lester, 2012)**

#### Shranjevanje

- Zdravilo hranimo v originalni ovojnini, stran od dosega otrok.
- Pri shranjevanju zdravilo ne sme biti izpostavljeno sončni svetlobi, vlagi in povišani temperaturi (nad 25 °C).

#### Ravnanje z zdravilom

- Pred delom s peroralnimi tarčnimi zdravili in po tem si roke temeljito umijemo ali razkužimo.
- Izogibamo se delu z zdravilom brez uporabe zaščitnih rokavic.

- Tablet ni dovoljeno drobiti, žvečiti, deliti ali raztapljati, razen če je to navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila (angl. *Summary of Product Characteristics*; *SmPC*). Pri bolnikih, ki ne morejo požirati, lahko raztopino vnesemo skozi nazogastrično sondo. V tem primeru moramo tableto predhodno celo raztopiti v vodi.
- Tablet se nikoli ne dotikamo z rokami, ampak za to uporabljamo čisto žlico in pladenj, namenjen odmerjanju protitumornih zdravil. Po uporabi pribor temeljito umijemo.

### **Priporočila za pripravo razredčenih pripravkov bioloških zdravil za aplikacijo** (Astier, 2007; Lahlou et al., 2009)

- Izogibamo se nenadnim temperaturnim spremembam, saj te lahko povzročijo agregacijo ali obarjanje zdravilne učinkovine.
- Raztopine za redčenje ne dodajamo s pomočjo kovinskih igel, saj te lahko sproščajo kovinske ione. To povzroči oksidacijo, agregacijo in hitrejši razpad pripravljene zdravila.
- Pri pripravi končne raztopine biološkega zdravila za aplikacijo te ne izpostavljammo sunkovitim premikom ali tresenju, saj to lahko povzroči denaturacijo, agregacijo, oksidacijo ali hidrolizo zdravilne učinkovine.
- Pripravkov z biološkimi protitumornimi učinkovinami za intravensko uporabo ne združujemo z ostalimi citostatiki v en vsebnik, ampak jih vedno apliciramo posamično.

### **Stabilnost in učinkovitost bioloških protitumornih zdravil**

Stabilnost pripravkov bioloških zdravil je pogojena s fizikalno-kemijsko stabilnostjo učinkovine ter mikrobiološko neoporečnostjo. Če je priprava potekala v nekontroliranih pogojih, je treba pripravek uporabiti nemudoma po redčenju, saj mikrobiološka neoporečnost ni zagotovljena. Priprava pod veljavnimi aseptičnimi pogoji pa omogoča podaljšanje časa uporabe končne raztopine - v tem primeru je stabilnost pripravka pogojena le s fizikalno-kemijsko stabilnostjo učinkovine (Astier, 2007).

Dejavniki, ki vplivajo na fizikalno-kemijsko stabilnost bioloških zdravil,:

- temperaturne spremembe,
- tresenje,
- izpostavljenost kisiku,

- izpostavljenost kovinam,
- adsorpcija molekul biološkega zdravila na površino vsebnika,
- sproščanje sestavin ovojnine v vsebino vsebnika, pri tem lahko pride tudi do sproščanja kovinskih ionov iz kovinskih igel,
- agregacija molekul biološkega zdravila – te lahko tvorijo dimere, tetramere ali večje agregate, kar pomeni izgubo aktivnosti pripravka, hkrati pa se lahko poveča tudi imunogenost.

## **Transport tarčnih zdravil**

Končni pripravki tarčnih zdravil (intravenska ali peroralna oblika) morajo biti primerno označeni ter pripravljene za transport. Čeprav je tveganje za izpostavljenost višje pri pripravi in aplikaciji zdravil, je zagotavljanje varnosti pomembno tudi pri transportu. Zaščititi želimo neoporečnost pripravka, osebje, ki z njim dela, ter hkrati preprečiti onesnaženje prostorov ob morebitnem razlitju oz. razsutju zdravila. Osebje, ki prenaša zdravila, mora biti prav tako ustrezno poučeno o nevarnosti teh pripravkov. Za prenos zdravil znotraj bolnišnice je priporočena uporaba zabojnikov iz trde plastike, ki varujejo pripravek pred padci in poškodbami. Vsa tarčna zdravila prenašamo ločeno od ostalih necitotoksičnih zdravil, peroralna tarčna zdravila, ki jih bolniki odnesejo domov, pa pustimo v originalni ovojlini in opremimo z varnostnimi opozorili (SHPA, 2007; Lester, 2012).

## **Priporočila za prenos zdravil iz lekarne na oddelke (SHPA, 2007; Lester, 2012)**

- Transportno sredstvo (voziček, kaset, torba) mora biti zasnovano tako, da preprečuje morebitno krajo pripravkov. V ta namen uporabljamo ključavnice in druge varnostne sisteme.
- Zdravila morajo biti pakirana in shranjena tako, da se med transportom ne morejo fizično poškodovati ali onesnažiti.
- Transportni zabojniki ali vrečke morajo biti čim bolj neprepustni za zrak in morajo omogočiti nadaljevanje hladne verige, če je to potrebno.
- Transportni zabojniki morajo biti obloženi s peno, da preprečimo nepotrebno tresenje/mešanje zdravila.
- Necitotoksična zdravila moramo transportirati ločeno od protitumornih pripravkov.

## ZAKLJUČEK

Kljub pomanjkljivim podatkom o toksičnosti tarčnih zdravil z njimi ravnamo previdno. Pri delu z biološkimi zdravili, ki so po svoji naravi beljakovine, moramo upoštevati vse dejavnike, ki vplivajo na njihovo fizikalno-kemijsko stabilnost. Z upoštevanjem priporočil varnega ravnanja z biološkimi zdravili skozi celoten življenjski cikel uporabe zdravila zagotavljamo učinkovito in varno zdravljenje, z minimalnim vplivom na zdravstveno osebje. Z novimi pristopi ciljane dostave protitumornih učinkovin se lahko monoklonska protitelesa konjugirajo s citotoksično učinkovino, kar dodatno povečuje tveganje za izpostavljenost zdravstvenega osebja. Pri peroralnih tarčnih zdravilih upoštevamo splošna navodila za shranjevanje zdravil ter navodila o jemanju, ki so navedena v povzetku značilnosti zdravila.

## LITERATURA

*Astier A. The stability of anticancer drugs. Eur J Hosp Pharm Pract. 2007; 13(2): 90-2.*

*Connor TH, MacKenzie BM. Should monoclonal antibodies and their conjugates be considered occupational hazards. Saf Considerations Oncol Pharm 2011; 13-6.*

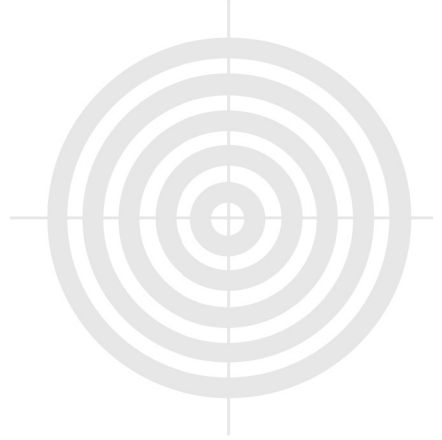
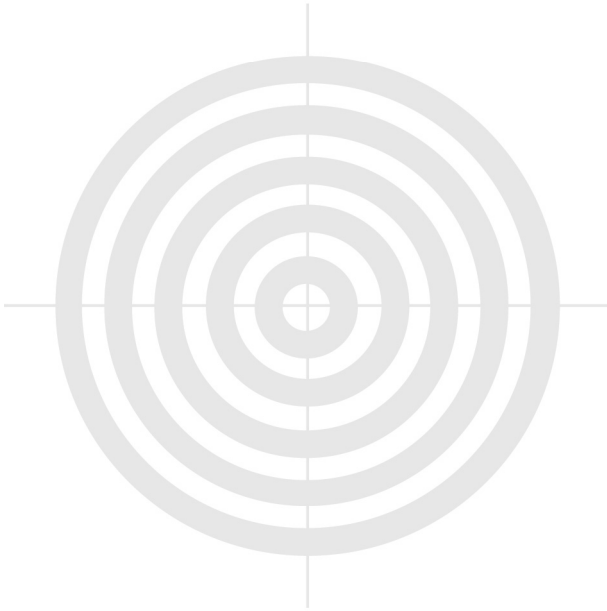
*Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs-the case of monoclonal antibodies. J Oncol Pharm Pract. 2011; 17(1): 68-80.*

*Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, et al. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. Ann Pharm Fr 2009; 67: 340-52.*

*Lester J. Safe Handling and Administration Considerations of Oral Anticancer Agents in the Clinical and Home Setting. Clin J Oncol Nursing. 2012; 16(6): 192-7.*

*SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA Standards of Practice for the Transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments. J Pharm Pract Res 2007; 37(3): 234-5.*

*Wikipedia. 2015. URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/gefitinib> (citirano 28.1.2015)*



# NAČINI PREJEMANJA TARČNIH ZDRAVIL

**Damijan Slakan, dipl. zn.**  
**Ksenja Dobnik, univ. dipl. org., dipl. med. ses.**

Splošna bolnišnica Celje  
Oddelek za hematologijo in onkologijo, dnevna bolnišnica

s.damjan@hotmail.com  
ksenija.dobnik@gmail.com

## IZVLEČEK

Tarčna zdravila v onkologiji delimo na dve obliki. Prva oblika so monoklonska protitelesa, zdravila biološkega izvora, ki jih bolnik navadno prejema intravensko ali v zadnjem času subkutano v podkožje. Druga oblika pa so manjše sintezne molekule, ki so večinoma zaviralci tirozin kinaze. Ta zdravila so na voljo v peroralni obliki, zato jih bolnik lahko prejema doma. Tarčna zdravila apliciramo na več načinov. Cilj tarčnega zdravljenja je vplivati samo na tumorske celice. Pri aplikaciji imajo medicinske sestre pomembno vlogo. Zato potrebujejo znanje in ustrezne spretnosti. Medicinska sestra mora poznati načine aplikacij posameznih tarčnih zdravil, neželene učinke načina aplikacije tarčnih zdravil in tudi področje zdravstvene vzgoje bolnika na tarčnem zdravljenju.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, aplikacija tarčnih zdravil, medicinska sestra

## UVOD

Aplikacija (dajanje) zdravila je vnašanje zdravila v ali na organizem. Način uporabe zdravila, priprava in shranjevanje so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Vsi povzetki glavnih značilnosti novejših tarčnih zdravil, ki so registrirana po centraliziranem postopku, so tudi v slovenskem jeziku ves čas na voljo na spletnem mestu Evropske agencije za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA).

Aplikacijo zdravil izvaja ali nadzoruje medicinsko osebje, izključno na podlagi naročila zdravnika in v skladu s sprejetimi medicinskimi standardi in postopki. Poleg tega mora imeti zdravstvena organizacija – bolnišnica sprejete standarde, ki zagotavljajo varnost bolnikov in kakovost zdravljenja z zdravili (Mitrovič, 2012).

Za varno in učinkovito tarčno zdravljenje potrebujejo medicinske sestre znanje in ustrezne spretnosti. Medicinska sestra mora poznati zdravila, ki jih bolnik prejema. Mora se seznaniti z bistvenimi farmakološkimi lastnostmi zdravil, preden pristopi k izvajanju zdravljenja z zdravili ali učenju bolnika za samostojno jemanje zdravil. V fazi ocenjevanja medicinska sestra ugotavlja, katero zdravilo je predpisano, zakaj je predpisano in kako ga dajemo (Rašković Malnaršič, 2003).

Bolnik se ob ustrezni zdravstveni vzgoji s strani medicinske sestre seznanja s tarčnim zdravilom. Medicinska sestra mora vedeti, kakšni so lahko neželeni učinki posameznih tarčnih zdravil, znati mora ustrezno pripraviti tarčno zdravilo (če tega ne opravlja bolnišnična lekarna) in ga na ustrezen način aplicirati.

Nato sledi ustrezen čas opazovanja bolnika, odvisno od posameznega tarčnega zdravila.

## **PERORALNO DAJANJE TARČNIH ZDRAVIL**

Za razliko od citostatikov, ki neselektivno delujejo na vse celice, delujejo tarčna zdravila na točno določeno tarčo v celici, ki naj bi bila prisotna samo v rakavih celicah (Čufer, 2012).

V grobem jih delimo na tarčna zdravila, ki so biološkega izvora, in tarčna zdravila kemičnega izvora (npr. zaviralci tirozin kinaze).

Medtem ko tarčna zdravila kemičnega izvora običajno apliciramo v obliki tablet, biološka zdravila, katerih učinkovina je biološka snov ali snov, pridobljena s postopkom, ki vključuje biološke sisteme, apliciramo kot infuzije ali subkutane injekcije (monoklonska protitelesa, epoetini, rastni dejavniki...) (Dragoš, 2013).

Medicinske sestre so stalno strokovno odgovorne za pravilno aplikacijo predpisanega zdravila po načelu 10P (Pušnik, 2012):



- pravi bolnik,
- pravo zdravilo,
- pravi odmerek,
- na pravilen način,
- ob pravem času,
- pravilo informiranja,
- pravilo pristanka,
- pravilo opazovanja,
- pravilo vrednotenja in
- pravilno dokumentiranje.

Predpisovanje zdravil je tradicionalna vloga zdravnika in vključuje številne strokovne dejavnosti, od jemanja anamneze, klinične ocene bolnika in diagnostike do izbire ustreznega zdravljenja za ugotovljeno diagnozo. Predpisovanje zdravil je zato dejavnost, ki zahteva obširno in poglobljeno znanje patologije, patološke fiziologije in farmakologije (Čufer, 2012).

Za uspešno zdravljenje je izredno pomembno dobro sodelovanje bolnikov, da vzamejo predpisano zdravilo ob predpisanem času. Nedavni pregled literature je pokazal, da se bolnikovo upoštevanje navodil za ustrezno jemanje zdravil pri različnih vrstah zdravljenja raka giba med 40-100 % (Liewer, 2015).

V nasprotju z intravenskim načinom zdravljenja, kjer je število prejetih odmerkov zdravila znano in zabeleženo, se je treba pri zdravljenju per os zanašati na bolnikovo sposobnost, da sledi zahtevam zdravljenja. Zdravstvena vzgoja bolnika in temeljita komunikacija sta pomembni, da bolniki razumejo, zakaj in kako je treba jemati zdravila. Tudi pojav neželenih učinkov lahko zmanjša bolnikovo željo, da bi nadaljeval z zdravljenjem (Liewer, 2015).

Sestavni del načrtovanja tarčnega zdravljenja je učenje bolnika in svojcev o predpisanih zdravilih. Medicinske sestre imajo pri tem pomembno vlogo. Učenje je odvisno od predpisanega zdravila in od potreb bolnika. Bolniki imajo različne potrebe po učenju, kar terja različne pristope s strani medicinske sestre. Cilj učenja je, da bolnik pozna naziv zdravila, razume namen dajanja, način dajanja, pričakovane rezultate in možne neželene učinke. Dobro razumevanje omogoča varno in učinkovito samostojno jemanje zdravila in spremljanje možnih neželenih reakcij na zdravilo. Bolnika, ki bo zdravilo jemal doma, medicinska sestra pouči, kako naj jemlje zdravilo, kako pogosto,

kako dolgo, kako naj shranjuje zdravilo in kaj naj naredi, če izpusti kakšen odmerek zdravila. Poleg tega bolnika seznaniti z možnimi interakcijami zdravila z drugimi zdravili ali s hrano (Rašković Malnaršič, 2003).

### **Primer tarčnega zdravila**

Medicinska sestra mora pri zdravstveni vzgoji bolnika o tarčnem zdravilu sorafenib (Nexavar®) povedati naslednje: priporočen odmerek za odrasle je 400 mg (dve tableti po 200 mg) dvakrat na dan. Sorafenib je priporočeno jemati brez hrane. Če namerava bolnik zaužiti mastno hrano, mora vzeti zdravilo najmanj eno uro pred obrokom hrane ali dve uri po njem. Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode. Zdravilo shranjujemo pri temperaturi do 25 °C (za shranjevanje niso potrebna posebna navodila), zdravilo shranjujemo nedosegljivo otrokom (Nexavar® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

Če bolnik jemlje tarčno zdravilo erlotinib (Tarceva®), je običajni odmerek 150 mg oz. 100 mg na dan (odmerek prilagodi zdravnik), bolnik jemlje zdravilo enkrat na dan.

Način jemanja je enak, le odmerjanje se razlikuje od zdravila sorafenib (Tarceva® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

Bolniki podobno jemljejo tudi ostala tarčna zdravila v obliki tablet. Kot vsa zdravila imajo lahko tudi tarčna zdravila neželene učinke. O tem naj bi bolnike seznanili zdravnik, medicinska sestra in farmacevt. Če se pojavijo neželeni učinki, se morajo bolniki obrniti na svojega zdravnika, ki se odloči, ali bo zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje. Pomembno je, da bolnik jemlje zdravilo vsak dan ob približno enakem času, saj tako vzdržuje stalno vrednost zdravila v krvnem obtoku. Bolnik mora vedeti, kaj storiti, če je pozabil vzeti odmerek zdravila. Vedeti mora, da če je že skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljenega odmerka ne vzame, ampak počaka do naslednjega rednega odmerka. Ne vzame dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Pri tem so lahko v veliko pomoč t. i. dnevnik za bolnika, v katere bolniki poleg predpisanih odmerkov beležijo tudi neželene učinke ob zdravljenju.

## PARENTERALNO DAJANJE TARČNIH ZDRAVIL

### Intravenska aplikacija

Biološka zdravila so po svoji sestavi večinoma proteini (beljakovine) ali glikoproteini, zato jih bolniki največkrat prejemajo z injekcijami ali infuzijami, saj se tako izognemo prebavnemu traktu. Beljakovinska molekula je namreč občutljiva za prebavne sokove, zato se v prebavilih razgradi in izgubi svojo učinkovitost. Infuzije tarčnih zdravil bolniki prejemajo v bolnišnici.

V Splošni bolnišnici Celje imamo pri obravnavi onkoloških bolnikov, ki prejemajo tarčna zdravila, dvojno preverjanje. Predpis zdravnika preveri farmacevt, farmacevtov izdelek pa potem preveri še diplomirana medicinska sestra. Vsi sodelavci tima s svojim podpisom zagotavljajo ustreznost predpisanega in apliciranega tarčnega zdravila.

Za intravensko aplikacijo tarčnih zdravil je značilen počasen začetek s postopnim pospeševanjem. Pred aplikacijo nekaterih tarčnih zdravil je treba aplicirati premedikacijo. Teh zdravil tudi ne smemo dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus. Ta zdravila mora dajati zdravstveno osebje, usposobljeno za ukrepanje ob anafilaksiji; na voljo mora biti oprema za urgentno ukrepanje. Bolniki morajo biti pod nadzorom še vsaj nekaj časa po začetku prve infuzije in tudi po začetku nadaljnjih infuzij (odvisno od tarčnega zdravila) zaradi nevarnosti pojava simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica in drugi simptomi, povezani z infuzijo. Prekinitev ali upočasnitev infuzije lahko pomaga pri nadzoru teh simptomov. Ko simptomi izginejo, lahko z infuzijo nadaljujemo.

Tarčna zdravila shranjujemo v hladilniku (2-8 °C) v *originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo* (Mabthera® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

### Primer tarčnega zdravila

Pripravljamo jih različno, odvisno od tega, ali so v obliki praška ali pa bistro brezbarvne tekočine.

Zdravilo rituksimab (Mabthera®) je bistra brezbarvna tekočina v sterilnih vialah za enkratno uporabo, apirogena in brez konzervansov. Če je obarvana

ali vsebuje delce, zdravila ne uporabimo. Aseptično odvezamo potrebno količino zdravila in jo razredčimo, da dobimo izračunano koncentracijo rituksimaba v infuzijski vrečki, ki vsebuje sterilno apirogeno raztopino natrijevega klorida za infuzijo (9 mg/ml) (vsa tarčna zdravila za iv. aplikacijo) ali 5-% raztopino D-glukoze v vodi (ne velja za vsa tarčna zdravila za iv. aplikacijo).

Za mešanje raztopine vrečko rahlo obrnemo, tako da preprečimo penjenje. Zdravilo je treba pred infuzijo vizualno podrobno pregledati zaradi prisotnosti delcev in obarvanja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzemo v skladu z lokalnimi predpisi (Mabthera® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

To velja za zdravila: ofatumumab (Arzerra®), cetuksimab (Erbix®), bevacizumab (Avastin®), panitumumab (Vectibix®), ipilimumab (Yervoy®), pertuzumab (Perjeta®) (za redčenje ne smemo uporabljati 5-% raztopine D-glukoze, ker je zdravilo v njej kemično in fizikalno nestabilno), obinutuzumab (Gazyvaro®) (tudi ne redčimo v 5-% D-glukozi).

Nekaj tarčnih zdravil je pripravljenih v obliki praška. Takšna zdravila rekonstituiramo z ustrežno količino vode za injekcije (uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena), da dobimo ustrezen odmerek. Pri rekonstituciji uporabimo sterilno brizgo, počasi injiciramo vodo za injekcijo v vialo, ki vsebuje liofilizirano zdravilo (npr. Herceptin®), curek se usmeri na liofiliziran prašek. Vialo rahlo vrtimo do raztopitve. Ne stresamo!

Rahlo penjenje zdravila po rekonstituciji ni nenavadno. Vialo pustimo stati približno pet minut. Raztopljeno zdravilo (Herceptin®) je brezbarvna do rahlo rumena prozorna tekočina, ki mora biti brez vidnih delcev. Po izračunu ustrežno količino raztopine odvezamo iz vialo in dodamo infuzijski vrečki, ki vsebuje 250 ml 0,9-% raztopine natrijevega klorida ne uporabljamo raztopin, ki vsebujejo glukozo. Vrečko je treba nežno obračati in zmešati raztopino tako, da se izognemo penjenju. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba takoj uporabiti. Na podoben način pripravljamo tudi zdravila brentuksimab vedotin (Adcetris®), trastuzumab emtanzin (Kadcyla®); za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo res zdravilo trastuzumab emtanzin (Kadcyla®) in ne zdravilo trastuzumab (Herceptin®)

(Herceptin® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

Za vsa tarčna zdravila velja, da je pripravljeno raztopino zdravila treba uporabiti takoj. Zdravilo ni namenjeno shranjevanju po rekonstituciji in razredčitvi, razen če je postopek potekal v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Če zdravila ne uporabimo takoj, sta *čas in pogoj shranjevanja odgovornost uporabnika*.

Rituksimab – pripravljena infuzijska raztopina zdravila je fizikalno in kemično stabilna 24 ur pri temperaturi 2-8 °C *in nato še 12 ur pri sobni temperaturi*.

Trastuzumab – raztopina zdravila za infuzijo, ki vsebuje raztopino 0,9-% natrijevega klorida za infuzijo, fizikalno in kemično stabilna 24 ur pri temperaturah, ki ne presežejo 30 °C.

Po infuziji je prav tako pomembno opazovanje bolnika zaradi pojava simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica in drugi simptomi, povezani z infuzijo.

Pri trastuzumabu (Herceptin®) morajo biti bolniki pod nadzorom vsaj šest ur po začetku prve infuzije in dve uri po začetku nadaljnjih infuzij.

Podobno velja za druga tarčna zdravila.

### **Subkutana aplikacija**

V zadnjem času tudi nekatera monoklonska protitelesa lahko apliciramo subkutano. To jim poleg večkratne koncentracije zdravila v manjšem volumnu omogoča encimski sistem, ki olajša prehod velikih in kompleksnih struktur monoklonskih protiteles skozi matriks podkožja (Liewer, 2015).

Z dobro tehniko injiciranja lahko naredimo bolnikovo izkušnjo manj bolečo in se izognemo nepotrebnim zapletom.

Za vse subkutane injekcije je enako kot za intravensko aplikacijo pomembna uporaba aseptičnih postopkov, kamor sodi umivanje rok pred začetkom priprave in aplikacije zdravila ter uporaba rokavic. Najpogostejše mesto za podkožno dajanje zdravil je predel stegna. Kot aplikacije ponavadi znaša 45° (Hunter, 2008).

Nova oblika protiteles trastuzumaba (Herceptin®) in rituksimaba (MabThera®) za subkutano aplikacijo je v primerjavi z obliko za intravensko aplikacijo enostavnejša za uporabo (fiksni odmerek, čas aplikacije).

Podkožna oblika obeh tarčnih zdravil vsebuje humano hialuronidazo, encim, ki ga uporabljamo za povečanje disperzije in absorpcije sočasno dajanih subkutanih zdravil (Herceptin® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

### **Primer tarčnega zdravila**

Trastuzumab (Herceptin®) – 5 ml raztopine, ki vsebuje 600 mg učinkovine, pripravimo v 10-ml injekcijski brizgi po Luerju. Pripravek je fizikalno in kemično stabilen 48 ur pri temperaturi 2-8 °C *in nato še 6 ur pri sobni temperaturi* (največ 30 °C). Mesto injiciranja je treba menjavati med levim in desnim stegnom. Ponovne injekcije damo najmanj 2,5 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja in nikoli na področja, kjer je koža pordela, ima modrice, je nežna ali trda. Med zdravljenjem s subkutano obliko zdravila Herceptin® je treba druga zdravila, ki jih prav tako dajemo subkutano, injicirati na druga mesta. Bolniki morajo biti pod nadzorom šest ur po prvem injiciranju zdravila in dve uri po nadaljnjih aplikacijah zaradi možnosti reakcij, povezanih z aplikacijo zdravila.

Zdravilo apliciramo 2-5 minut (Herceptin® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015)

Rituksimab (MabThera®) – vsi bolniki morajo predhodno prejeti polni odmerek zdravila MabThera® v obliki intravenske infuzije. Zato lahko zdravilo MabThera® za podkožno injiciranje bolniki dobijo le pri drugem ciklusu ali nadaljnjih ciklikih zdravljenja. Pred vsako uporabo zdravila mora bolnik vedno dobiti premedikacijo, ki obsega antipiretik in antihistaminik, npr. paracetamol in difenhidramin. Bolniku injekcijo injiciramo izključno v trebuh, ne v predele kože, ki je pordela, podpluta, občutljiva, otrdela, prav tako ne v predele kože, kjer so znamenja ali brazgotine. Zdravilo injiciramo približno pet minut. Po aplikaciji zdravila bolnika opazujemo še vsaj 15 minut. Daljši čas opazovanja je primeren za bolnike, pri katerih je tveganje za preobčutljivostne reakcije večje.

Preden bolnik odide, ga poučimo, da svojega zdravnika nemudoma obvesti, če se pojavijo naslednji simptomi: težave z dihanjem, otekel jezik ali grlo,

bruhanje ali neenakomerno bitje srca, saj so ti lahko pokazatelj alergijske reakcije ( MabThera® – povzetek glavnih značilnosti zdravila, 2015).

Za vsa navedena zdravila velja, da jih je treba dajati pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer so vsi pripomočki za oživljanje nemudoma na voljo.

Ker so nova tarčna zdravila v uporabi šele kratek čas, še nimamo popolnih podatkov o njihovi toksičnosti, zlasti kasni toksičnosti ob dolgotrajni uporabi teh zdravil. Poznavanje neželenih učinkov zdravljenja, tako s strani zdravnikov, medicinskih sester, farmacevtov in nenazadnje tudi bolnika samega, je nujno, saj lahko le tako nekatere neželene učinke preprečimo oziroma jih pravočasno in pravilno zdravimo. Pravilno podporno zdravljenje izboljša kakovost *življenja bolnikov med* zdravljenjem in po njem ter omogoči dokončanje optimalnega specifičnega zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku (Čufer, 2012).

## ZAKLJUČEK

Tarčna zdravila so pomembna za zdravljenje nekaterih bolezni. Seveda pa imajo kot vsa zdravila tudi ta svoje prednosti in slabosti. Zato je pomembno, da bolniki o svoji bolezni in zdravljenju vedo čim več. Pri informiranih bolnikih lažje vzpostavimo dobro sodelovanje, ki vpliva na izid zdravljenja. Tarčna zdravila imajo lahko tudi hujše neželene učinke, ki jih moramo hitro prepoznati in ob njihovem pojavu nemudoma ukrepati.

Cilj tarčnega zdravljenja je doseči čim boljše terapevtske učinke zdravil in zmanjšati neželene učinke. Zdravljenje s tarčnimi zdravili mora biti varno in zanesljivo. Pri apliciranju tarčnih zdravil se ravnamo po pravilu desetih P-jev. Medicinska sestra združuje pomembna farmakološka znanja z bistvenimi lastnostmi posameznega bolnika in tako zagotavlja varno in učinkovito uporabo tarčnih zdravil .

Pri zdravljenju doma je pomembno, da se bolnik zaveda pomena jemanja tarčnih zdravil za njegovo zdravje ter da ve, na koga se mora obrniti ob neželenih učinkih. Le dobro obveščen bolnik bo to zmožel, zato imajo medicinske sestre izjemno vlogo pri zdravstveni vzgoji bolnikov na tarčnem zdravljenju.

## LITERATURA

Čufer T. *Preprečiti kar se preprečiti da, in zdraviti kar se zdraviti da.* ISIS, 2014; 9-10.

Čufer T. *Zagotavljanje varnosti bolnikov pri dolgotrajnem sistemskem zdravljenju raka.* In: Kvas A, Lokajner G, Požun P, Sima Đ. *Predpisovanje zdravil – izziv medicinskim sestram za prihodnost? Zbornik prispevkov.* Ljubljana: Društvo medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov, 2012;103-110.

Dragoš M, Germovnik T, Abazović M. *Biološka zdravila (O pravilni in varni uporabi zdravil) SFD knjižica 2013.* Dostopna na: <http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/knjižica2013/www.pdf> (2.2015).

Grašič Kuhar C. *Neželeni učinki hormonskega in biološkega zdravljenja.* In: Kotnik M, Duračević A, Lokar K, Bernot M. *Kaj mora medicinska sestra vedeti o sistemskem zdravljenju raka in zdravstveni negi?; zbornik predavanj.* Ljubljana: Onkološki inštitut (institute of Oncology), 2009; 64- 71.

Herceptin®- povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR__Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf) (2.2015).

National Cancer Institute. *Targeted cancer therapies,* 2014. Dostopno na:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted> ( 2.2015).

National Cancer Institute. *Precision medicine and targeted therapy,* 2014. Dostopno na:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/treatment/types-of-treatment/targeted-therapy> (2.2015).

National Cancer Institute. *Targeted agent active against HER2- positive breast cancer: Questions and answers,* 2014. Dostopno na:

<http://www.cancer.gov/newscenter/qa/2008/alttoqa> (2.2015).

American Cancer Society. *Targeted therapy,* 2013. Dostopno na:

<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003024-pdf.pdf> (2.2015).



*American Cancer Society. Types of targeted therapies used to treat cancer, 2014. Dostopno na:*

*<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/targetedtherapy/targeted-therapy-types> (2.2015).*

*Hunter J. Subcutaneous injection technique. Nurse Stand, 2008;22 (21:41-4).*

*Jezeršek Novakovič B, Pajk B, Sistemsko zdravljenje raka. In: Novakovič S, Hočevar M, Jezeršek Novakovič B, Strojnar P, Žgajnar J. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009; 156-183.*

*Liewer S, Huddleston ANN. Oral targeted therapies; managing drug interactions enhancing adherence and optimizing medication safety in Lymphoma patients. Expert. Rev expert Rev Anti-cancer Ther, 2015; 1-12 (pub ahead of print).*

*Mabthera®- povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na; [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) (2.2015).*

*Matičič D. Ciljajo na tarče biološka oziroma tarčna zdravila v onologiji, 2013; 26- 32. Dostopno na: <http://www.nasa-lekarna.si/uploads/media/NL77.pdf>(1.2015).*

*Mitrovič S. Ravnanje z zdravili- nadzor, priprava in dajanje. In: Kvas A, Lokajner G, Požun P, Sima Đ. Predpisovanje zdravil – izziv medicinskim sestram za prihodnost? Zbornik prispevkov. Ljubljana: Društvo medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov, 2012; 59-67.*

*Nexavar®- povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na; [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf) (2.2015).*

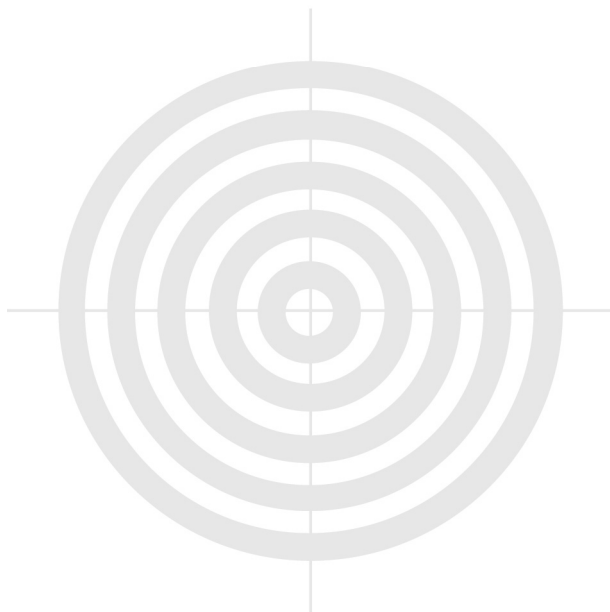
*Pušnik D. Koliko »P-jev« (pravil) je potrebnih za varno dajanje zdravil. Utrip glasilo Zbornice zdravstvene in babiške nege Slovenije- Zveze društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, 2012;20 (11) 22-23.*

*Raškovič Malnaršič R. vloga medicinske sestre pri izvajanju medikamentozne terapije.*

*Obzor Zdr N 2003; 37: 229 - 232. Dostopno na: [http://www.obzornikzdravstvenenege.si/Celoten\\_clanek.aspx?ID=7cecede00-e145-4b19-94c5-749185c90194](http://www.obzornikzdravstvenenege.si/Celoten_clanek.aspx?ID=7cecede00-e145-4b19-94c5-749185c90194). (1.2015).*

Snoj N, Čufer T. *Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. Onkologija /novosti, 2007. Dostopno na: [http://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija\\_1\\_2007\\_23.pdf](http://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija_1_2007_23.pdf) (12. 2014).*

Tarceva®- povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na; [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf) (2.2015).



# INFUZIJSKE REAKCIJE NA MONOKLONSKA PROTITELESA V ONKOLOGIJI

Asist. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

mrebersek@onko-i.si

## IZVLEČEK

Infuzijske reakcije na onkološka zdravila so pogost neželeni učinek. Lahko so pridobljene, kot na primer pri citostatikih iz skupine derivatov platine in taksanov, in se pojavijo po več ciklikih zdravljenja. Lahko pa so takojšnje zaradi sproščanja citokinov, že med prvo infuzijo, kot na primer pri monoklonskih protitelesih. Kljub različnim mehanizmom nastanka se znaki in simptomi pridobljenih in takojšnjih infuzijskih reakcij prekrivajo in jih klinično ni možno razlikovati. Pomembna je anamneza o predhodnih reakcijah na zdravila iz iste skupine in anamneza o predhodnih alergijskih reakcijah. Profilaktična premedikacija lahko prepreči ali zmanjša obsežnost reakcije. Pomembna je takojšnja prepoznavna infuzijske reakcije, pravilna ocena stopnje reakcije in takojšnja ustrezna obravnava. Nadaljnje zdravljenje je odvisno od stopnje infuzijske reakcije in ga lahko nadaljujemo s predhodno desenzibilizacijo, z nižjim odmerkom zdravila, s počasnejšo infuzijo, ob hudih infuzijskih reakcijah pa terapijo z monoklonskim protitelesom trajno ukinemo.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, preobčutljivostne in anafilaktične reakcije, mehanizmi nastanka, stopnje in obravnava, profilaksa

## UVOD

Vsa onkološka zdravila v obliki intravenske infuzije, tako citostatiki kot monoklonska protitelesa, lahko povzročijo preobčutljivostno infuzijsko reakcijo, ki se večinoma pojavi v prvih nekaj minutah infuzije (Lenz, 2007; Song et al., 2012). Večina infuzijskih reakcij je blagih, lahko pa povzročijo

življenje ogrožajoče stanje, lahko tudi smrt, če jih ne obravnavamo ustrezno. Neustrezna obravnava pa lahko vodi tudi v neustrezno odločitev o nadaljnjem sistemskem zdravljenju.

## **Mehanizmi nastanka infuzijskih reakcij**

Infuzijske reakcije so lahko preobčutljivostne reakcije tipa I, posredovane s protitelesi IgE ali s citokini (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007; Alergološko-immunološka sekcija, 2014; Košnik et al., 2002; Schwartz, 2015).

### PATOGENEZA

Najprej se sprosti histamin, preko receptorjev H1 povzroči sproščanje dušikovega oksida iz endotelija, vazodilatacijo, bronhokonstrikcijo, vazospazem koronarnih arterij, AV-blok, spontano depolarizacijo miokarda, krčenje mišic gastrointestinalnega trakta s posledično slabostjo in bruhanjem ter viskozno sekrecijo žlez, preko receptorjev H2 povzroči neposredno vazodilatacijo, kronotropni in inotropni učinek na srce ter vodeno sekrecijo žlez (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007, Alergološko-immunološka sekcija 2002; Košnik et al., 2014; Schwartz, 2015). Nato sledi aktivacija mastocitov, iz katerih se sprosti triptaza, ki aktivira komplement ter kontaktni sistem, preko katerega nastaja bradikinin. Triptaza je odgovorna tudi za nastanek diseminirane intravaskularne koagulacije. Iz mastocitov se sproščajo tudi metaboliti arahidonske kisline, prostaglandini, levkotrieni in faktor aktivacije trombocitov. Iz mastocitov se sprostijo tudi citokini, ki so pomembni pri vzdrževanju pozne faze oziroma podaljšane anafilaksije.

V patogenezi hipotenzije ima pomembno vlogo prestop tekočine iz žilja v intersticij zaradi povečane propustnosti kapilar in venul. V intersticij lahko bolnik v 10 minutah izgubi več kot eno tretjino volumna krvi.

### INFUZIJSKE REAKCIJE NA MONOKLONSKA PROTITELESA

Reakcije na večino citostatikov so tipično preobčutljivostne reakcije tipa I, posredovane s protitelesi IgE, ki povzročijo izločanje histamina, levkotrienov in prostaglandinov iz mastocitov in bazofilcev v periferni krvi (Lenz, 2007). Ti povzročijo hitro kontrakcijo gladkih mišic in dilatacijo kapilar, kar se klinično kaže kot urtikarija, izpuščaj, bronhospazem, angiodem in hipo-

tenzija. Takšne reakcije vidimo pri derivatih platine in taksanih, razen pri paklitakselu, vezanem na albumine, pri katerem premedikacija ni potrebna.

Natančen mehanizem nastanka infuzijske reakcije pri monoklonskih protitelesih ni poznan. (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007; Chung, 2008). Predvidevajo, da so posledica interakcije med protitelesom in antigenom iz izločenih citokinov, kot npr. interakcija rituksimaba in antigena CD20 na tumorskih celicah. Ta povzroči izločanje citokinov iz limfocitov. Možen mehanizem nastanka je tudi ta, da monoklonsko protitelo izzove nastanek humanih anti-timišjih protiteles – HAMA, antihimernih protiteles – HACA (npr. himerno protitelo cetuksimab) ali humanih antihumanih protiteles – HAHA (npr. popolnoma humanizirano protitelo panitumumab).

Glede na standardizirane kriterije neželenih učinkov (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) ameriškega Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute) pri monoklonskih protitelesih ločimo preobčutljivostne (alergijske) reakcije in akutne infuzijske reakcije (s citokini povzročen sindrom) (Lenz, 2007; Chung, 2008). Klinično teh dveh tipov reakcij ni mogoče razlikovati. Klasifikaciji stopenj infuzijskih in alergijskih reakcij po NCI- CTC sta prikazani v tabelah 1 in 2.

Klasifikaciji stopenj infuzijskih in alergijskih reakcij po NCI- CTC sta prikazani v tabelah 1 in 2

*Tabela 1: Stopnje akutne infuzijske reakcije (s citokini sprožen sindrom) po kriterijih CTCAE*

1	2	3	4	5
Blaga prehodna reakcija, ni treba prekiniti infuzije, ukrepi niso potrebni	Treba prekiniti infuzijo ali ukrepati, odgovor na simptomatsko zdravljenje (antihistaminiki, NSAID, kortikosteroidi, infuzije), profilaktična terapija potrebna <=24 ur	Podaljšan odgovor oz. ni takojšnjega odgovora na simptomatsko terapijo ali/in na prekinitev infuzije; ponovno simptomi po začetnem izboljšanju, potrebna hospitalizacija zaradi zapletov (ledvična odpoved, pljučni infiltrati)	Življenje ogrožajoče, urgentno stanje; podporno zdravljenje z vazopresorji in ventilacijo	Smrt

Tabela 2: Stopnje alergijske/preobčutljivostne reakcije po kriterijih CTCAE

1	2	3	4	5
Rdečica, prehodni izpuščaj, vročina ob zdravlilu < 38 °C	Izpuščaj, rdečica, urtikarija, dispneja, vročina ob zdravlilu > 38 °C	Simptomatski bronhospazem, z urtikarijo ali brez nje, angioedem, hipotenzija; potrebna parenteralna terapija	Anafilaksija	Smrt

## Znaki in simptomi akutnih infuzijskih reakcij

Ne glede na različen mehanizem nastanka se klinični simptomi in znaki reakcije prekrivajo (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007; Chung, 2008). Reakcije stopnje 1 in 2 se kažejo kot rdečica, izpuščaj, vročina, mrzlica, dispneja in hipotenzija. Hude reakcije stopnje 3 in 4 se kažejo kot bronhospazem, hipotenzija, ki zahteva obravnavo, motnje srčnega ritma, srčno popuščanje, motnje zavesti, anafilaktični šok. Znaki in simptomi infuzijskih reakcij so prikazani v tabeli 3.

## ANAFILAKSIJA

Anafilaksija je **življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v nekaj minutah** in se kaže kot **življenje ogrožajoči simptomi in znaki prizadetosti** kože in sluznic (srbež, urtikarija in angioedem), kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, motnje srčnega ritma, motnje zavesti) in prizadetost dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) (Simons, Camargo, 2015; Alergološko-imunološka sekcija, 2014; Košnik et al., 2002). Simptome in znake anafilaksije povzročijo mediatorji, ki se sprostito iz mastocitov in bazofilcev po njihovi imunski aktivaciji (alergija) ali neimunski aktivaciji (nealergijska preobčutljivost). Znaki in simptomi akutnih infuzijskih reakcij so zvišana telesna temperatura in mrzlica, srbenje kože, izpuščaj, urtikarija, glavobol, mialgije in artralgie, slabost, bruhanje, driska, utrujenost, bolečine, otekanje, kašelj, bronhospazem, spremembe v srčni frekvenci in krvnem tlaku, omotičnost, motnje zavesti.

## **Incidenca infuzijskih reakcij**

Infuzijske reakcije na monoklonska protitelesa stopnje 1 in 2 so relativno pogoste, najpogosteje pri rituksimabu in alemtuzumabu (nad 50 %), trastuzumabu (do 40 %) in cetuksimabu (do 20 %) (Lenz, 2007; Chung, 2008). V

tabeli 4 so prikazani deleži infuzijske reakcije stopnje 3 in 4 pri monoklonskih protitelesih.

Incidenca infuzijske reakcije stopnje 3 in 4 pri nekaterih monoklonskih protitelesih se razlikuje glede na geografsko regijo. Tako je npr. pri cetuksimabu delež infuzijske reakcije stopnje 3 in 4 v Evropi 2,5- do 3,5-%, pri populaciji v nekaterih zveznih državah na jugovzhodu ZDA pa je bistveno večji, okoli 20-% (Siena et al., 2010; Song, 2012). Večina teh reakcij je anafilaktičnih, posredovanih s protitelesi IgE proti alergenu, ki je lahko del samega monoklonskega protitelesa, ali proti alergenu, ki je v telesu nastal, npr. po piku klopa ali zaužitju hrane. Incidenca infuzijskih reakcij stopnje 3 in 4 je pri rituksimabu manj kot 10-%, pri cetuksimabu 3-%, pri trastuzumabu, pertuzumabu in bevacizumabu manj kot 1-%, pri panitumumabu pa manj kot 0,1-%.

### **Čas nastanka infuzijskih reakcij**

Čas nastanka infuzijskih reakcij je različen, odvisno od vrste monoklonskega protitelesa. Nastopijo v 30 minutah do 2 urah od začetka infuzije, lahko se razvijejo zakasnjeno v 24 urah po infuziji (Lenz, 2007; Chung, 2008). Najpogosteje nastopijo med prvo ali med drugo infuzijo, v 10-30 % lahko tudi ob naslednjih infuzijah. Več kot 90 % infuzijskih reakcij stopnje 3 in 4 pri cetuksimabu nastopi v prvih 10 minutah prve infuzije, pri rituksimabu katerekoli stopnje pa lahko tudi ob kasnejših infuzijah, vendar je verjetnost infuzijske reakcije z vsako naslednjo infuzijo manjša. Ob prvi infuziji je incidenca infuzijske reakcije 77-%, ob osmi infuziji pa incidenca pade na 14 %.

### **Preventiva infuzijskih reakcij**

Preventivni ukrepi in terapija lahko preprečijo ali zmanjšajo stopnjo infuzijske reakcije, same anafilaksije ne moremo preprečiti (Lenz, 2007; Chung, 2008; Siena et al., 2010; Song et al., 2012). Farmakološka profilaksa poteka z antihistaminiki in acetaminofenom, s kortikosteroidi ali brez, bolnika moramo kljub profilaksi nadzorovati med infuzijo monoklonskega protitelesa in po izteku. Med infuzijo sta potrebna stalna pripravljenost zaradi možne resne infuzijske reakcije in protokol za reanimacijske ukrepe (kisik, oprema za intubacijo, defibrilator, zdravila: adrenalin, kortikosteroidi, antihistaminiki, bronhodilatatorji, infuzijske raztopine).

## Obravnava infuzijskih reakcij

Obravnava infuzijske reakcije in ponovno zdravljenje z monoklonskim protitelesom sta odvisna od stopnje infuzijske reakcije (Lenz, 2007; Chung, 2008; Siena et al., 2010; Song et al., 2012; LaCasce et al., 2015). Ob infuzijskih reakcijah stopnje 1 in 2 prekinemo infuzijo monoklonskega protitelesa in izvedemo farmakološke in nefarmakološke ukrepe za izzvenenje simptomov in znakov reakcije. Ko reakcija izzveni, lahko nadaljujemo zdravljenje po predhodni premedikaciji in počasnejši infuziji monoklonskega protitelesa. Če se infuzijska reakcija kljub premedikaciji ponovi, je možna desenzibilizacija na zdravilo po protokolu, ki ga izvajajo izkušeni alergologi.

Ob infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje oziroma ob anafilaksiji infuzijo z monoklonskim protitelesom prekinemo in začnemo s postopki reanimacije, aplikacijo adrenalina po protokolu in antihistaminiki (Lenz, 2007; Chung, 2008; Siena et al., 2010; Song et al., 2012; LaCasce et al., 2015; Alergološko-imunološka sekcija 2014; Košnik et al., 2002). Pomembna je takojšnja prepoznavna anafilaksije in zdravljenje, s prekinitvijo infuzije monoklonskega protitelesa, intramuskularno aplikacijo adrenalina po protokolu, začetek reanimacijskih postopkov, nadzor vitalnih funkcij, aplikacija kisika, intravenskih tekočin, parenteralna aplikacija adrenalina po protokolu, kortikosteroidov, bronhodilatatorjev, vazopresorjev, inotropnih zdravil in antihistaminikov; če je začetno zdravljenje z adrenalinom in tekočinami neuspešno, apliciramo glukagon.

Ob infuzijskih reakcijah stopnje 3 in 4 zdravljenje z monoklonskim protitelesom trajno prekinemo; pri določenih bolnikih ocenimo klinično dobrobit nadaljnjega zdravljenja, kot npr. adjuvantno zdravljenje s trastuzumabom pri bolnicah z rakom dojke. Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa pa ob infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje na cetuksimab zdravljenje z njim ukinemo in se odločamo o zamenjavi sistemske terapije. Ob anafilaksiji zdravljenje z monoklonskim protitelesom trajno prekinemo.

## ZAKLJUČEK

Monoklonska protitelesa so pomembno prispevala k napredku sistemskega zdravljenja raka, prinašajo pa tudi neželene učinke, tudi **življenje** ogrožajoče, kot sta preobčutljivostna infuzijska reakcija in anafilaksija. Ta je takojšnja in se pojavi že v prvih minutah infuzije, zato so pomembni preventivni



ukrepi, podatki o predhodnih alergičnih reakcijah na zdravila, pravilna ocena stopnje reakcije in takojšnja ustrežna obravnava. Odločitev o ponovnem zdravljenju z monoklonskim protitelesom je odvisna od stopnje infuzijske reakcije, možnosti ustrezne optimalne profilakse, splošnega bolnikovega stanja in pričakovane dobrobiti zdravljenja.

## LITERATURA

*Anafilaksija: zbornik sestanka, Ljubljana, 22.3.2014: Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2014.*

*Košnik M. et al. Zdravljenje anafilaksije - strokovna izhodišča = Management of anaphylaxis. Zdrav Vestn 2002; 71, 7-8: 479-481.*

*Chung C. Managing premedications in the risk for reactions to infusional monoklonal antibody therapy. The Oncologist 2008;13:725-32.*

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Dostopno na: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (25.2.2015)*

*LaCasce AS, Castells MC, Burstein H. Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy. UpToDate. Dosegljivo 07.01.2015 s spletne strani: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)*

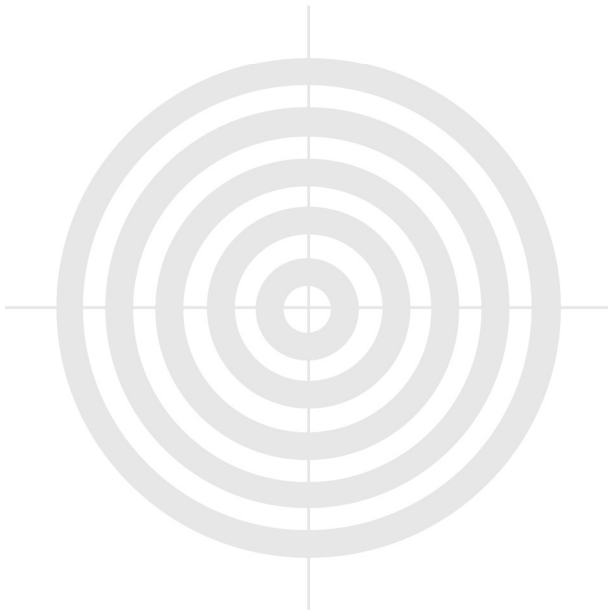
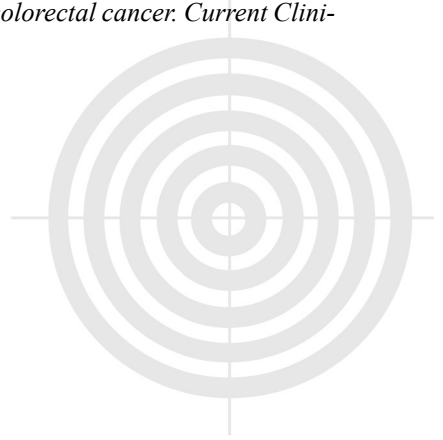
*Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. The Oncologist 2007;12:601-9.*

*Schwartz LB. Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis. UpToDate. Dosegljivo 7.1.2015 s spletne strani: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)*

*Siena S, Glynne R, Adenis A, et al. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. Cancer, 2010;116(7):1827-37.*

*Simons FER, Camargo CA. Anaphylaxis: rapid recognition and treatment. UpToDate. Dosegljivo 1.7.2015 s spletne strani: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)*

*Song X, Long SR, Barber B, et al. Systemic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. Current Clinical Pharmacology 2012;7:56-65.*



# INTERAKCIJE TARČNIH ZDRAVIL Z DRUGIMI ZDRAVILI, HRANO IN PREHRANSKIMI DOPOLNILI

Asist. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.

Univerzitetna klinika Golnik

lea.knez@klinika-golnik.si

## IZVLEČEK

Polifarmakoterapija je velik problem pri onkoloških bolnikih, ki ob številnih zdravilih za zdravljenje raka in spremljajočih boleznih pogosto jemljejo še pripravke za samozdravljenje. Z naraščanjem števila zdravil narašča tudi tveganje za pojav klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil oz. interakcij, ki lahko ogrozijo varnost in učinkovitost systemskega zdravljenja raka. Ker lahko s pravočasnim ukrepanjem večino interakcij preprečimo, je pomembno, da pregled interakcij opravimo še pred začetkom zdravljenja z novim protitumornim zdravilom. Pri peroralnih tarčnih zdravilih je veliko tveganje za interakcije z drugimi zdravili, hrano in prehranskimi dopolnili, predvsem na nivoju absorpcije in predsystemskega metabolizma. Interakcije med zdravili pa so veliko manj pogoste in tudi manj raziskane pri tarčnih zdravilih iz skupine monoklonskih protiteles. Seveda niso vse interakcije klinično pomembne, niti ne pričakujemo, da se vse interakcije klinično izrazijo, zato moramo vsako interakcijo ustrezno ovrednotiti v luči njenega mehanizma, časa nastopa interakcije in vpliva na potek zdravljenja. Prepoznavna klinično pomembnih interakcij in ustrezno ukrepanje sta sestavni del varnega in učinkovitega zdravljenja s tarčnimi zdravili.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, interakcije med zdravili, inhibitorji, induktorji, onkologija

## UVOD

Polifarmakoterapija oz. sočasno jemanje več zdravil hkrati je velik problem pri onkoloških bolnikih (Lees, Chan, 2011). Onkološki bolniki imajo pogos-

to številne spremljajoče bolezni, zaradi katerih redno jemljejo v povprečju pet do šest zdravil, neredko imajo hkrati predpisanih tudi 20 zdravil in več (Hanigan, 2008; Knez, 2014; Riechelmann, 2007). Pogosto onkološki bolniki posegajo tudi po zdravilih, ki so dostopna brez recepta, zdravilih rastlinskega izvora in prehranskih dopolnilih. Podatki iz literature kažejo, da več kot 70 % onkoloških bolnikov med zdravljenjem s kemoterapijo jemlje vsaj en pripravek za samozdravljenje, v povprečju jemljejo dve zdravili brez recepta in eno prehransko dopolnilo ali zdravilo rastlinskega izvora (Gupta, 2005; Hanigan, 2008). Tudi slovenski podatki potrjujejo velik delež uporabe pripravkov za samozdravljenje: 64 % bolnikov s pljučnim rakom je uporabljajo vsaj en pripravek za samozdravljenje (Kavčič, 2014).

Ker sočasno jemanje večjega števila zdravil poveča tveganje za neželene učinke zdravljenja z zdravili, je zelo pomembno, da skrbno preučimo potrebo po predpisovanju vsakega posameznega zdravila. Bolniki z neozdravljivo boleznijo imajo pogosto predpisana številna nepotrebna zdravila (Fede, 2010). Delež bolnikov s terminalnim stadijem raka in vsaj enim nepotrebним zdravilom presega 25 %.

Z naraščanjem celotnega števila zdravil narašča tudi tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij, ki lahko ogrozijo varnost in učinkovitost systemskega zdravljenja raka (Lees, Chan, 2011). Zavedati se moramo, da vsaka interakcija, ki zmanjša učinkovitost systemskega zdravljenja raka, predstavlja oviro pri dosegu namena zdravljenja: podaljšati bolnikovo preživetje in/ali izboljšati njegovo kakovost. Ker lahko s pravočasnim ukrepanjem večino interakcij preprečimo, je pomembno, da pregled interakcij opravimo še pred začetkom zdravljenja z novim protitumoromnim zdravilom. Seveda niso vse interakcije klinično pomembne, niti ne pričakujemo, da se vse interakcije klinično izrazijo, zato moramo vsako interakcijo ustrezno ovrednotiti v luči njenega mehanizma, časa nastopa interakcije in vpliva na potek zdravljenja. Namen tega prispevka je predstaviti teoretične osnove interakcij, ki bodo pomagale pri razumevanju, pojasnjevanju in ustreznem ukrepanju pri bolnikih, ki se zdravijo s tarčnimi zdravili.

## **Pregled literature**

Na delovanje zdravila lahko neposredno (farmakodinamične interakcije) ali posredno, preko spremenjenega profila plazemskih koncentracij (farmakokinetične interakcije), vplivajo druga zdravila, prehranska dopolnila in hrana

sama, kar opisujemo z izrazi medsebojno delovanje zdravil, součinkovanje zdravil ali, morda najpogosteje uporabljen, interakcije med zdravili. Glede na mehanizem interakcije delimo te na farmakodinamične in farmakokinetične.

**Farmakodinamične interakcije** so posledica podobnega ali nasprotujočega farmakološkega učinka zdravil, brez sprememb v farmakokinetiki posamezne učinkovine (Obreza, 2013). Sinergistično delovanje dveh zdravil pogosto izkoriščamo za doseg boljšega kliničnega odziva, zato je ta interakcija celo zaželena (Scripture, 2006). Nasprotno pa velja, ko imata zdravili enak neželen učinek in se s sočasno uporabo poveča tveganje za njegov pojav. Če zgornje ponazorimo na primeru protitelesa trastuzumab, usmerjenega proti HER2, je interakcija s pertuzumabom, ki ima podoben mehanizem delovanja, želena in se uporablja za doseg boljših kliničnih izidov, medtem ko se moramo sočasni uporabi s kardiotoksičnimi zdravili, npr. antraciklini, izogibati zaradi povečanega tveganja za razvoj srčnega popuščanja (Baxter, 2014). Farmakodinamične interakcije so bolj predvidljive in pri tarčnih zdravilih manj pogoste od ostalih, zato se bomo v nadaljevanju članka osredotočili na farmakokinetične interakcije.

**Farmakokinetične interakcije** so posledica spremenjene absorpcije, porazdelitve (distribucije), presnove (metabolizma) ali izločanja (eliminacije) uporabljenih učinkovin, kar neizogibno vodi v spremenjen profil plazemskih koncentracij ene ali obeh učinkovin (Obreza, 2013). Farmakokinetične interakcije so toliko bolj pomembne pri peroralnih zdravilih, pri katerih se mora učinkovina najprej absorbirati iz prebavnega trakta in nato preiti metabolizem prvega prehoda v jetrih, preden doseže sistemski krvni obtok. To pomeni, da pri peroralnih tarčnih zdravilih iz skupine malih sinteznih molekul (pogosto poimenovanih kot –nibi) bolj pogosto pride do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij kakor pri parenteralnem vnosu tarčnih zdravil iz skupine monoklonskih protiteles (pogosto poimenovanih kot –mabi), zato so interakcije za ti dve skupini zdravil prikazane ločeno.

#### Interakcije s peroralnimi tarčnimi zdravili

Upoštevajoč farmakokinetične lastnosti je veliko število interakcij pri jemanju peroralnih tarčnih zdravil pričakovano.

Da bi učinkovina prišla v sistemski krvni obtok, se mora peroralno zdravilo (običajno tableta ali kapsula) najprej v prebavnem traktu raztopiti, da bi se nato lahko absorbiralo. Že na tem nivoju je učinkovina izpostavljena

številnim interakcijam. Večina peroralnih tarčnih zdravil je topna v nizkem pH in topnost naglo pada z dvigom pH nad 4 (Thomas-Schoemann, 2014; van Erp, 2009). Sočasno jemanje peroralnih tarčnih zdravil **z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu** (antacidi, kot npr. hidrotalcit, H<sub>2</sub>-antagonisti, kot npr. ranitidin, ali zaviralci protonske črpalke, kot npr. omeprazol), lahko zmanjša topnost tarčnih zdravil, zmanjša njihovo biološko uporabnost (to je obseg vnešene učinkovine, ki pride v sistemski krvni obtok) in posledično ogrozi njihovo učinkovitost. Ob sočasnem predpisovanju teh zdravil je zato treba v povzetku glavnih značilnosti zdravil (dostopno na spletnih straneh [www.cbz.si](http://www.cbz.si) ali [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) ali v podatkovnih bazah o interakcijah med zdravili preveriti pomembnost interakcije za predpisano tarčno zdravilo (npr. pomembno za gefitinib, erlotinib, lapatinib). Če je interakcija pomembna in je obenem treba nadaljevati zdravljenje z zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline, je smiselno časovno ločiti jemanje obeh zdravil, in sicer tako, da bolnik najprej vzame tarčno zdravilo in šele dve uri zatem drugo zdravilo. Velja pa opozoriti na novejše izsledke raziskav, ki kažejo na manjši pomen tovrstnih interakcij. Tako so na primer raziskave na zdravih prostovoljcih, ki so sočasno jemali zaviralce protonske črpalke in EGFR zaviralec tirozin kinaze (angl. tyrosine kinase inhibitor; TKI) erlotinib, poročale o pomembnem, 46-% zmanjšanju površine pod krivuljo plazemskih koncentracij (angl. area under the curve; AUC), medtem ko je retrospektivna analiza bolnikov, vključenih v registracijsko študijo BR.21 zdravila erlotinib, pokazala primerljive plazemske koncentracije neodvisno od jemanja zaviralcev protonske črpalke (Hilton, 2013).

Podobno bi pričakovali, da bo velik obrok **hrane**, ki neizogibno zviša želodčni pH, vplival na manjšo topnost in posledično biološko uporabnost peroralnih tarčnih zdravil, vendar se ta vpliv ni izkazal kot klinično pomemben (van Erp, 2009). Pri nekaterih zdravilih se je izkazalo ravno obratno, in sicer sočasno jemanje s hrano, predvsem z obsežnim, mastnim obrokom, lahko poveča biološko uporabnost npr. lapatiniba za več kot 300 %, nilotiniba za več kot 200 % in erlotiniba za več kot 100 %. Zaradi velike variabilnosti biološke uporabnosti v odvisnosti od samega obroka hrane je treba tovrstna zdravila jemati na tešče, z minimalno 1-urnim zamikom od obroka z nizko vsebnostjo maščobe. Iz praktičnih razlogov je zato ta zdravila najlažje jemati zjutraj.

Ko se učinkovina absorbira iz prebavnega trakta, jo pot do sistemskega krvnega obtoka vodi preko jeter, kjer je velika večina peroralnih tarčnih zdra-

vil podvržena obsežni presnovi, večinoma z encimi iz družine **citokromov P450** (CYP) (Thomas-Schoemann, 2014; van Erp, 2009). Redka peroralna tarčna zdravila, ki se ne presnavljajo z jetrnimi CYP (npr. afatinib), so substrati za prenašalne proteine (npr. glikoprotein P ali ABCB1, BCRP ali ABCG2 itd.), ki sodelujejo pri izločanju učinkovine iz telesa. Ker se inhibitorji in induktorji prenašalnih proteinov v veliki meri prekrivajo z inhibitorji in induktorji CYP, so tovrstne interakcije prikazane skupaj.

Interakcije na nivoju metabolizma in prenašalnih proteinov so med najbolj pogostimi in pomembnimi za peroralna tarčna zdravila. Za razumevanje tovrstnih interakcij moramo ločiti med naslednjimi pojmi: substrat, ki ponazarja učinkovine, na katere deluje posamezen encim; zaviralec ali inhibitor, ki ponazarja učinkovine, ki zavirajo delovanje encimov; pospeševalec ali induktor, ki ponazarja učinkovine, ki povečajo izražanje encima (Obreza, 2013). Poznamo različne izooblike encimov CYP (npr. CYP 1A2, 2D6, 3A4 itd.) in tako je lahko posamezna učinkovina substrat, inhibitor ali induktor za samo eno izmed izooblik ali pa je vpliv posamezne izooblike izražen v različni meri. Interakcije med zdravili so pomembne le, če se presnavljajo ali vplivajo na isto izoobliko CYP. Kaj pa lahko pričakujemo, če npr. hkrati predpišemo substrat, npr. erlotinib, in močan inhibitor CYP 3A4, npr. ketokonazol? Ketokonazol bo zaviral delovanje CYP 3A4 in presnovo erlotiniba, posledično se bo razpolovni čas erlotiniba podaljšal in ta se bo počasneje izločal iz telesa. Zaradi tega lahko pričakujemo, da se bo AUC erlotiniba povečal, po podatkih iz literature tudi za dvakrat, in da se bo povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila (Thomas-Schoemann, 2014). Nasprotno pričakujemo ob sočasnem jemanju erlotiniba z močnimi induktorji CYP, npr. rifampicinom, ki pospešijo presnovo erlotiniba, kar se kaže v manjših, polovičnih vrednostih AUC in lahko vodi do neuspešnega zdravljenja. Čas nastopa interakcij, tako z inhibitorji kakor z induktorji, je v največji meri odvisen od razpolovnega časa substrata (večina peroralnih tarčnih zdravil ima dolge razpolovne čase, nad en dan, zato se bo interakcija v polni meri razvila v tednu dni), običajno interakcije z induktorji nastopijo še z nekajdnevno zamudo, saj zahtevajo še sintezo dodatnih encimov (Baxter, 2014).

Ob uvedbi novega peroralnega tarčnega zdravila je treba vedno preveriti, preko katerih izooblik CYP se zdravilo presnavlja (večina peroralnih tarčnih zdravil so substrati za CYP 3A4, nekateri pa se presnavljajo tudi preko drugih izooblik, npr. gefitinib preko CYP 2D6, erlotinib preko CYP 1A1 in 2C8, imatinib preko 2C8, lapatinib preko 2C8 in 2C19 itd.), in ugotoviti, ali

bolnik hkrati prejema druga zdravila, ki vplivajo na isti izoencim. To najhitreje storimo z uporabo podatkovnih zbirk za interakcije med zdravili (npr. Stockley's Drug Interaction, Lexi-Comp, Drugs.com itd). Ker se podatkovne zbirke razlikujejo po številu vključenih zdravil in zajetih interakcij, je terapijo smiselno preveriti v vsaj dveh podatkovnih zbirkah, pridobljene podatke pa je nujno kritično vrednotiti (Vonbach, 2008).

V tem prispevku velja opozoriti še na nekatere manj običajne interakcije. Tako na primer **kajenje** vpliva na farmakokinetiko erlotiniba, in sicer so pri kadilcih plazemske koncentracije manjše in posledično učinkovitost erlotiniba slabša, saj cigaretni dim pospeši delovanje CYP 1A1 in izločanje erlotiniba. Bolnikom, pri katerih uvajamo zdravljenje z erlotinibom, je zato treba odsvetovati kajenje (Peters, 2014). Ne smemo pozabiti, da tudi zdravilne rastline lahko vstopajo v interakcije z zdravili. Med njimi zagotovo prednjači šentjanževka, ki kot induktor CYP privede do manjše izpostavljenosti peroralnim tarčnim zdravilom in posledično do neuspešnega zdravljenja (Baxter, 2014). Bolnikom je treba sočasno uporabo odsvetovati, ker pa je šentjanževka pogosto med sestavinami različnih čajnih mešanic in prehranskih dopolnil, je z bolnikom treba preveriti tudi sestavo slednjih. Znano je, da **sok grenivke** lahko kot inhibitor CYP 3A4 zmanjša obseg presnove in poveča biološko uporabnost večine peroralnih tarčnih zdravil, zato se je uživanju grenivke med zdravljenjem bolje izogniti. Morda pa je manj znano, da lahko podobne interakcije pričakujemo tudi z nekaterimi drugimi agrumi, npr. nekaterimi vrstami pomaranč, in z granatnim jabolkom. Seveda je razsežnost interakcije odvisna od količine zaužitega soka teh živil.

Če smo s šentjanževko in grenivko presegli področje interakcij med samimi zdravili, naj ob tem izpostavimo tudi problematiko pomanjkanja podatkov o **pripravkih za samozdravljenje**, ki niso registrirani kot zdravila, npr. prehranska dopolnila, in sicer ne samo o varnosti in učinkovitosti, temveč, ob odsotnosti rednih kontrol vsebnosti izdelkov, tudi o kakovosti (Kavčič, 2014). Pomanjkanje podatkov o interakcijah s prehranskimi dopolnili je morda lahko še zanemarljivo v luči nepotrjene ali vprašljive sestave posameznega pripravka za samozdravljenje in zato zahteva dobro mero previdnosti pri njihovi uporabi.

Na interakcije z zdravili moramo biti pozorni ob uvedbi vsakega zdravila in ne samo ob uvedbi peroralnega tarčnega zdravila. Med zdravili, ki jih pogosto uvajamo, so zdravila za zdravljenje akutnih stanj, kot npr. antibiotiki



ali antimikotiki (Baxter, 2014). Med antibiotiki, ki so močni inhibitorji CYP, so klaritromicin (inhibira CYP 3A4) in ciprofloksacin (inhibira CYP 1A2), tudi večina antimikotikov iz skupine azolov (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol itd.) so zmerni do močni inhibitorji CYP 3A4. Če je možno, je smiselno poiskati drugo zdravilo, ki ne stopa v interakcije.

V dosedanjem prispevku smo se osredotočali predvsem na interakcije, ki vplivajo na delovanje tarčnega zdravila, seveda pa pogosto lahko tudi tarčna zdravila vplivajo na delovanje ostalih zdravil. Teh interakcij nismo izpostavljali, ker je pogosto možno in lažje spremljati spremenjen učinek teh zdravil (npr. spremljanje krvnega tlaka pri jemanju antihipertenzivov), običajno imamo tudi možnost zamenjave zdravila s terapevtsko primerljivim zdravilom, ki ne stopa v interakcijo. Seveda je predpogoj za to, da interakcijo najprej prepoznamo.

#### Interakcije s tarčnimi zdravili iz skupine monoklonskih protiteles

Farmakokinetika monoklonskih protiteles se povsem razlikuje od peroralnih tarčnih zdravil: zaradi parenteralnega vnosa procesi na nivoju absorpcije niso pomembni; poglavitno vlogo pri njihovem izločanju imajo zelo zmogljivi procesi celičnega katabolizma, npr. proteoliza, in niso podvrženi interakcijam na nivoju CYP ali prenašalnih proteinov (Seitz, Zhou, 2007). Zaradi tega lahko pričakujemo, da je pri tarčnih zdravilih iz skupine monoklonskih protiteles majhno tveganje za farmakokinetične interakcije. Dodatno, interakcije z monoklonskimi protitelesi so zelo slabo raziskane. Kljub temu, da te raziskave le redko odkrijejo klinično pomembno interakcijo, jih ne smemo vnaprej izključiti. Tako so npr. ugotovili, da paklitaksel zmanjša izločanje trastuzumaba

#### **PREGLED UGOTOVITEV**

- Za ustrezno preprečevanje interakcij med zdravili in ukrepanje ob njih je treba razumeti mehanizem interakcij in oceniti njihove posledice pri posameznem bolniku.
- Pri prepoznavi interakcij med zdravili si lahko pomagamo s povzetkom glavnih značilnosti zdravil in podatkovnimi zbirkami o interakcijah med zdravili, pri čemer moramo vse pridobljene informacije kritično ovrednotiti.
- Pri peroralnih tarčnih zdravilih obstaja veliko tveganje za klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, prehranskimi

dopolnili in hrano, zato je nujno vse te vplive ustrezno ovrednotiti ob uvedbi zdravljenja.

- Pri tarčnih zdravilih iz skupine monoklonskih protiteles je majhno tveganje za farmakokinetične interakcije.

## SKLEP

Tarčna zdravila v onkologiji uporabljamo z namenom podaljšanja preživetja ali izboljšanja njegove kakovosti, pri čimer lahko nekatere interakcije z zdravili ogrozijo ta namen. Zato moramo tovrstne interakcije najprej prepoznati, nato razumeti in ustrezno ukrepati.

## LITERATURA

*Baxter K, Preston CL. Stockley's drug interactions. [online] London: Pharmaceutical Press. Dostopano na: <http://medicinescomplete.com> (januar 2014).*

*Fede A, Miranda M, Antonangelo D, et al. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. Support Care Cancer 2011; 19: 1313-8.*

*Hanigan M, Dela Cruz BL, Thompson DM, et al. Use of prescription and non-prescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy; questionnaire validation. J Oncol Pharm Pract 2008; 14: 123-30.*

*Hilton J. F. in ostali: An evaluation of the possible interaction of gastric suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. Lung Cancer, 2013; 82: 136-142.*

*Kavčič V. Uporaba pripravkov v samozdravljenju pri bolnikih s pljučnim rakom – opazovalna presečna študija [diplomska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014*

*Knez L. Vloga kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov v Univerzitetni kliniki Golnik [specialistična naloga]. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2014.*

*Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. Lancet Oncol 2011; 12: 1249-57.*

*Obreza A, Humar J, eds. Farmacevtski terminološki slovar. El. knjiga. Ljubljana : Založba ZRC; 2013.*

Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:917-26.

Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Set al. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 592-600.

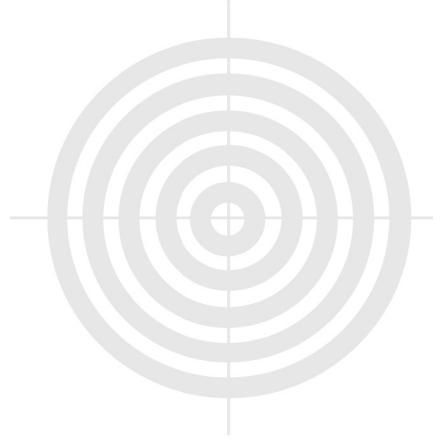
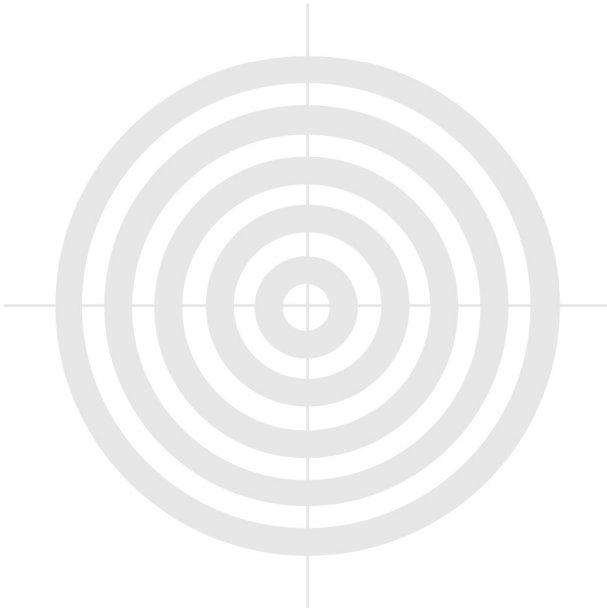
Scripture CD, Figg WDD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 546-558.

Seitz K, Zhou H. Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: reality check. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1104-18.

Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89:179-96.

van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009;35:692-706.

Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci* 2008; 30: 367-74.



# NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S TARČNIMI ZDRAVILI

Irena Tominc, mag. zdr. nege

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

tominc.irena@gmail.com

## IZVLEČEK

Vsa tarčna zdravila imajo poleg zelenih učinkov tudi neželene učinke. Pri tarčnih zdravilih, ki jih apliciramo intravensko, vedno obstaja možnost, da se med infuzijo ali po končani infuziji pojavijo akutni neželeni učinki, alergijske reakcije. Pri večini tarčnih zdravil so med najpogostejšimi neželenimi učinki spremembe na koži, spremembe sluznic, slabost, bruhanje in driska. Pogosto so pri bolnikih izražene bolečine v sklepih in mišicah ali glavobol. Večina tarčnih zdravil vpliva tudi na krvne celice in s tem posledično na pojav okužb, krvavitav ter slabše celjene ran. Pogost neželeni učinek je tudi utrujenost. Bolnike, ki prejemajo tarčna zdravila, je treba poučiti o možnih neželenih učinkih, da jih prepoznajo in pravočasno odreagirajo, če se pojavijo.

**Ključne besede:** monoklonska protitelesa, zaviralci tirozinkinaznih receptorjev, EGFR, VEGF, HER

## UVOD

Tarčna zdravila se v veliki meri razlikujejo od klasičnih kemoterapevtikov. Oblikovana so z namenom, da specifično učinkujejo na molekule, ki nastajajo izključno v rakastih celicah ali katerih ekspresija je v rakastih celicah spremenjena. S tem naj tarčna zdravila ne bi poškodovala normalnih celic. Tarčna zdravila uvrščamo v kategorije glede na vrsto zdravljenja (protitelesa, male molekule, genska terapija itd.) in na temelju pristopov k oblikovanju tarčnih zdravil (Jezeršek Novaković, Pajk, 2009).

Seveda pa tudi ta zdravila niso brez neželenih učinkov, zato je treba skrbno pretehtati, kakšna je za posameznega bolnika njihova korist, če jo primerjamo z možnimi neželenimi učinki (Pajk, 2007).

Monoklonska protitelesa so v laboratoriju izdelane beljakovine in so lahko mišja, himerna, humanizirana ali humana. Vežejo se na specifične receptorje na površini rakastih celic. Odvisno od vrste protitelesa lahko zlasti ob prvi aplikaciji zdravila pride do hude preobčutljivostne reakcije z mrzlico, zvišano temperaturo, bronhospazmom in hipotenzijo, kar zahteva takojšnjo zdravljenje. Pogost zaplet so tudi okužbe, spremembe na koži in nohtih, trombocitopenija, nevtropenija, anemija (Jezeršek Novaković, Pajk, 2009).

Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev tirozin kinaz, ki so peroralna zdravila in jih bolniki jemljejo doma vsak dan več tednov, pa so edemi, slabost, stomatitis, driska, mišični krči, izpuščaji po koži, blaga mielosupresija. Zaviralci kinaz se presnavljajo v jetrih in lahko vplivajo na njihovo delovanje (Jezeršek Novaković, Pajk, 2009).

Pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ima pomembno vlogo zdravstvenozgojno delovanje medicinskih sester. Namen je seznaniti bolnika:

- z načinom aplikacije in pogostostjo apliciranja tarčnih zdravil,
- o stranskih učinkih in njihovem prepoznavanju,
- o obvladovanju stranskih učinkov,
- o skrbi za boljše počutje med zdravljenjem.

Neželeni učinki tarčnih zdravil so odvisni tudi od vrste tarčnih zdravil in prisotnosti tarč v normalnih tkivih. V nadaljevanju prispevka so opisani neželeni učinki tarčnih zdravil glede na posamezne tarče.

### **Anti-EGFR – zaviralec receptorjev za epidermalni rastni dejavnik**

Zdravila so cetuksimab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, lapatinib.

#### **Neželeni učinki na kožo**

Akneiformni izpuščaji se pojavijo pri večini bolnikov, predvsem po obrazu, vratu, hrbtu in zgornjem delu lasišča. Pojavijo se lahko tudi po rokah in nogah. Po navadi izpuščaji izbruhne v drugem tednu zdravljenja. Pri večini bolnikov, ki se zdravijo z anti-EGFR, se razvije blag do zmeren izpuščaji, pri 18 %

bolnikov pa se razvije huda oblika izpuščaja. Izpuščaj ne povzroča poškodb kože, ne brazgotini, razen če pride do vnetja (glivičnega ali bakterijskega). Izpuščaj je obvladljiv s steroidi in antibiotiki pri vseh bolnikih. Izpuščaj običajno izzveni v enem do dveh mesecih po zaključenem zdravljenju s tarčnimi zdravili.

Kseroza ali pretirana suhost kože se pojavi pri 35 % bolnikov, zdravljenih z anti-EGFR. Pogostejša je pri starejših bolnikih in pri tistih z anamnezo atopičnega ekcema. Zaplet kseroze je lahko suha, razpokana koža, ki se lušči, lahko pride do vnetja, kar poveča tveganje za bakterijsko ali virusno okužbo kože. Boleče razpoke se lahko pojavijo na dlaneh, prstih, stopalih, ustnicah. Potrebna je uporaba krem, ki zaščitijo in mehčajo kožo. Srbenje pa lahko omilimo z uporabo antihistaminikov.

Paronihija ali lokalizirano vnetje obnohtja se pojavi pri 10-15 % bolnikov, zdravljenih s cetuksimabom in gefitinibom. Pojavi se štiri do osem tednov po začetku zdravljenja. Nohti so lahko krhki, lomljivi, počasneje rastejo, pri hujših oblikah lahko pride do glivičnega ali bakterijskega vnetja, ki ga je treba dodatno zdraviti.

Spremembe las – lasje postanejo bolj krhki, lomljivi, se skodrajo, lahko pride do hipertrichoze obraza – poraščenost obraza, pri ženskah se lahko pojavi hirzutizem – prekomerna poraščenost po telesu, prekomerno lahko začnejo rasti trepalnice. Spremembe las so kasni neželeni učinki, pojavijo se dva do pet mesecev po začetku zdravljenja in običajno minejo en mesec po končanem zdravljenju.

### **Neželeni učinki na oči**

Pri uporabi zdravil anti-EGFR poročajo tudi o pojavu vnetja očesne veznice, blefaritisu (vnetje trepalnic) in povečanem solzenju. Simptomi blefaritisa so srbenje, solzenje oči in vek ter kraste na robu trepalnic. Zdravljenje blefaritisa vključuje dajanje toplih obkladkov na veke in jemanje antibiotika.

### **Neželeni učinek na kri – padec magnezija v krvi**

Simptomi hipomagnezije so lahko kardiovaskularni (hipertenzija, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija), živčno-mišični ali vedenjski (slabost, zmedenost, vznemirjenost, tresenje, depresija). Magnezij lahko na-

domeščamo v obliki raztopine ali intravenozno. Nivo magnezija se normalizira štiri do osem tednov po zaključenem zdravljenju.

### **Neželeni učinek na gastrointestinalni trakt – driska**

Driska se pojavi pri 2 % bolnikov, ki prejemajo anti-EGFR kot monoterapijo. Pojav in resnost driske se poveča v kombinaciji tarčnih zdravil s kemoterapijo na 28 %. Pri pojavu driske je potrebna zadostna hidracija, nadomeščanje elektrolitov, uporaba loperamida. Bolniki z dehidracijo in povišano telesno temperaturo so po navadi hospitalizirani.

### **Infuzijske reakcije**

Infuzijske reakcije so lahko blage do hude. Hude infuzijske reakcije na cetuksimab se razvijejo pri 3-7 % bolnikov. Reakcije se pojavijo v prvih nekaj minutah, pri prvi ali drugi aplikaciji. Simptomi, ki se pojavijo, so srbenje, rdečina pri blagih reakcijah ter hipotenzija in bronhospazem pri hudih reakcijah (Bergman et al., 2014; Widakowich et al., 2007; Fakin, Vincent, 2010; Fakin, 2008; Waris et al., 2009; Ouwerkerk, Boers Doets, 2010).

### **Anti-VEGF – humani vaskularni endotelijski rastni faktor**

Zdravila so bevacizumab, sunitinib, sorafenib.

Anti-VEGF povzroča povišan krvni tlak. Pri vseh treh naštetih tarčnih zdravilih je bolnikom treba redno meriti krvni tlak, ob povišanem krvnem tlaku pa morajo redno jemati antihipertionike.

Bevacizumab in sunitinib povzročata proteinurijo. Pred aplikacijo bevacizumaba je treba vedno določiti proteine v urinu. Kadar so v urinu prisotni proteini, bolniku ne smemo aplicirati bevacizumaba.

Vsa tri naštetna zdravila lahko povzročijo trombozo, krvavitev ter perforacijo črevesja. Zato morajo biti bolniki poučeni, da ob nenadnih krvavitvah ali močnih bolečinah v trebuhu takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih se lahko slabše celijo rane in so utrujeni.



Neželeni učinki sorafeniba in sunitiniba so lahko še: vnetje sluznic, driska, pojav sindroma roka-noga, mielosupresija. Pojavijo pa se lahko tudi neželeni učinki na koži – eritem obraza, krvavitve pod nohti, depigmentacija las pri sunitinibu ter alopecija pri sorafenibu (Widakowich et al., 2007).

Pogosto opaženi neželeni učinki sorafeniba so izpuščaj in luščenje kože pri 40 % bolnikov, sindrom roka-noga pri 30 %, alopecija pri 27 % ter srbenje kože pri 19 %. Na splošno so vsi ti simptomi obvladljivi z zmanjšanjem ali prekinitvijo odmerka, z ustreznim lokalnim zdravljenjem izraženih simptomov ali s kombinacijo obojega (Robert et al., 2009).

## **Anti-HER2 – humani epidermalni rastni faktor tip 2**

Zdravila so trastuzumab, pertuzumab, lapatinib

### **Neželeni učinek – kardiotsičnost**

Pojavi se pri trastuzumabu in pertuzumabu; zmanjša se iztisna moč levega prekata z znaki srčnega popuščanja, pojavijo se lahko težave z dihanjem, kašelj, otekanje rok in nog, trepetanje srca ali neredni srčni utrip. Bolnika seznanimo, da ob zaznavanju katerega od naštetih znakov takoj obvesti zdravnika onkologa ter da je potrebno redno spremljanje srčne funkcije, na kar ga napoti zdravnik onkolog.

### **Infuzijske reakcije**

Pojavijo se gripi podobni simptomi, ki vključujejo povišano telesno temperaturo in mrzlico. Na mestu tumorja se lahko pojavi bolečina. Ostali simptomi, ki se pojavijo kot reakcija na infuzijo, pa so dispneja, kožni izpuščaj, driska in glavobol.

Najpogostejši neželeni učinek lapatiniba je pojav driske pri kar 90 % bolnikov. Ostali neželeni učinki so bruhanje, slabost in splošna utrujenost (Widakowich et al., 2007; Chen et al., 2011; Coviello, 2014)

## **Ostala tarčna zdravila**

### **Rituksimab**

Pri večini bolnikov se pri aplikaciji rituksimaba lahko pojavi blaga do zmer-na reakcija na infuzijo. Pojavijo se gripi podobni simptomi z mrzlico in povišano telesno temperaturo. Ostali možni simptomi so slabost, glavobol, utrujenost in izpuščaji. Ti simptomi so obvladljivi s paracetamolom in anti-histaminiki. Pri približno 10 % bolnikov pa se izrazijo resnejši simptomi – bronhospazem, hipoksija, hipotenzija. Zdravljenje z rituksimabom je treba začasno ustaviti.

Če je obseg tumorja velik, se med prvo aplikacijo lahko pojavi sindrom tumorske lize – metabolne spremembe, ki je posledica hitrega razpada ve-likega števila rakavih celic. Simptomi tumorske lize so slabost, bruhanje, splošna oslabeledost, krči, konvulzije, motnje srčnega ritma in akutna ledvična okvara.

Rituksimab je povezan z nizko incidenco hematoloških neželenih učinkov. Pojavi se lahko limfopenija in posledično dolgotrajno znižana odpornost, kar je lahko vzrok za oportunistične okužbe (Kimby, 2005).

### **Temsirolimus**

Temsirolimus povzroča kožni izpuščaj, ki se pojavlja predvsem na tistih de-lih kože, ki vsebujejo veliko lojnic – obraz, lasišče, vrat, roke. Pojavi se ekcematozen srbeč izpuščaj. Bolnike je treba poučiti o negi kože. Pri zdra-vljenju s temsirolimusom so pogoste tudi spremembe sluznic.

Ostali pogosti neželeni učinki so reakcije, povezane z infuzijo, utrujenost, slabost, izguba apetita (Gomez Fernandez et al., 2012).

### **Imatinib**

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in jih lahko nadzorujemo s podpornim zdravljenjem ali s prilagajanjem odmerkov. Najpogostejši ne-želeni učinek imatiniba je pojav edemov. Edemi so po navadi blagi, pojavi se lahko periorbitalni edem, edem goleni. Redko pa se pojavijo hudi edemi, izlivi v telesne votline (plevralni, perikardni izliv, ascites, možganski edem).

Pogosti so neželeni učinki na koži, ki se kažejo z izpuščaji, suho kožo, rdečino po koži. Možne so okvare sluznic.

Med zelo redke neželene učinke spadajo ledvična toksičnost, kardiotoksičnost in hepatotoksičnost (Salie, Silver, 2010).

## **Denosumab**

Denosumab bolniki zelo dobro prenašajo, z nizko incidenco neželenih učinkov. Možni neželeni učinki so težave z dihanjem – težko dihanje, občutek pomanjkanja zraka, ter driska. Med resne neželene učinke spada osteonekroza čeljustnice, ki se kaže kot zobobol, razjeda na obzobnem tkivu, vnetje kosti (Yee, Raje, 2012).

## **ZAKLJUČEK**

Tako kot vsako zdravilo imajo tudi tarčna zdravila neželene učinke z različno intenzivnostjo simptomov. Le redko se ti neželeni učinki pojavijo v tako hudi obliki, da je treba prekiniti zdravljenje. Večinoma minejo spontano.

Tarčna zdravila iz skupine monoklonskih protiteles bolniki prejmejo intravensko, najpogostejši neželeni učinek pa so alergijske in pirogene reakcije. Večina tarčnih zdravil iz skupine zaviralcev tirozinkinaznih receptorjev je v obliki tablet ali kapsul, kar omogoča, da se bolniki zdravijo v domačem okolju. Najpogosteje povzročajo spremembe na koži, nohtih in laseh, pogost neželen učinek pa so tudi driske. Bevacizumab zvišuje krvni tlak in povečuje nagnjenost h krvavitvam. Vsa tarčna zdravila lahko spremljajo še utrujenost, bolečine v mišicah in slabost.

Pomembno je bolnikovo sodelovanje. Zato mora biti zdravstvena nega bolnika, ki se zdravi s tarčnimi zdravili, usmerjena tudi v zdravstveno vzgojo. Bolnik in njegovi svojci morajo biti poučeni o neželenih učinkih tarčnih zdravil, da znajo pravilno in pravočasno ukrepati, kar je pogoj za nemoteno zdravljenje bolnika in boljšo kakovost življenja.

## LITERATURA

Bergman H, Walton T, Del Bel R, Seki J T, Rafii A, Xu W, Koren G, Shear N, Krzyzanowska MK, Howell D Liu G. *Managing skin toxicities related to panitumumab. Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014; 71(4), 754-9.

Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S. *Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer treatment reviews.* 2011; 37(4), 312-320.

Coviello JS. *Cardiac Side Effects of Targeted Therapies. In Seminars in oncology nursing. WB Saunders.* 2014; Vol. 30, No. 3, pp. 175-182

Fakih M, Vincent M. *Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Current Oncology.* 2010; 17(S1).

Fakih M. Management of anti-EGFR-targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology.* 2008; 22(1), 74-6.

Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, Feldman DR, Lacouture ME. *The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. European journal of cancer.* 2012; 48(3), 340-6.

Jezeršek Novaković B, Pajk B. *Sistemsko zdravljenje raka.* In: Novaković S, Hočevar M, eds. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka.* Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009: 156-83.

Kimby E. (2005). *Tolerability and safety of rituximab (MabThera®).* *Cancer treatment reviews.* 2005; 31(6), 456-473.

Ouwerkerk J, Boers-Doets C. *Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer.* *European Journal of Oncology Nursing.* 2010; 14(4), 337-349.

Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija.* 2007; 131-9.

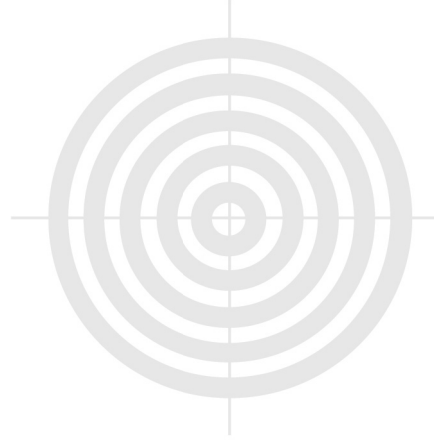
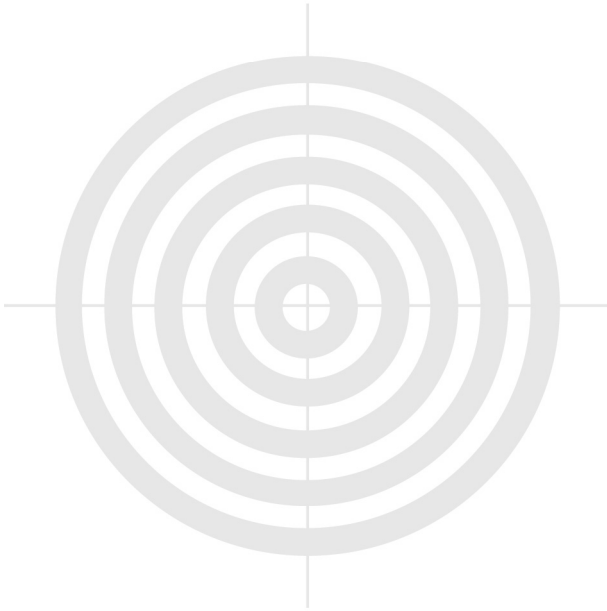
Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60(2), 299-305.

Salie R, Silver RT. Uncommon or delayed adverse events associated with imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2010; 10(5), 331-5.

Waris W, Naik S, Idrees I, Taha H, Camosino L., Mehrishi A, Saif MW. Severe cutaneous reaction to cetuximab with possible association with the use of over-the-counter skin care products in a patient with oropharyngeal cancer. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2009;. 28(1), 41-4.

Widakowich, C, de Castro G, De Azambuja, E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The oncologist*. 2007; 12(12), 1443-1455.

Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clinical interventions in aging*. 2012; 7, 331.



# ZDRAVSTVENOVZGOJNO DELO Z BOLNIKOM, KI PREJEMA TARČNA ZDRAVILA

Tjaša Pečan Salokar, dipl. m. s.  
Aleksandra Grbič, dipl. m. s.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek internistične zdravstvene nege

tpecan@onko-i.si  
sgrbic@onko-i.si

## IZVLEČEK

Zdravstvenovzgojno delo spodbuja ljudi k doseganju boljšega zdravja, usmerja k boju z boleznijo s pomočjo lastnih akcij in naporov, k izvajanju samopomoči, vzajemne pomoči in domače oskrbe ter iskanju zdravniške oskrbe, kadar je ta potrebna.

Zdravstvena vzgoja bolnikov, ki prejemajo tarčna zdravila, je ključna pred pričetkom zdravljenja. Namenjena je pripravi bolnika, da bo aktivno skrbel za preprečevanje in lajšanje neželenih učinkov zdravljenja s tarčnimi zdravili. Medicinska sestra ima pomembno zdravstvenovzgojno vlogo, je ključna vez med bolnikom in zdravnikom ter pripomore h kakovostnejšemu življenju bolnikov, ki prejemajo tarčna zdravila.

**Ključne besede:** informiranje, svetovanje, učenje, medicinska sestra

## UVOD

Tarčna zdravila so zdravila, ki delujejo na točno določeno tarčo, ki je značilna za spremenjeno rakavo celico v telesu. Delujejo na določene tarče – receptorje in s tem zavirajo različne mehanizme, prek katerih se rakave celice hranijo, rastejo, delijo in verjetno tudi širijo. Neprijetne posledice tarčnih zdravil na zdrava tkiva so večinoma popravljive in samo prehodne. Vrsta in stopnja neželenega učinka sta odvisna od vrste tarčnega zdravila kot tudi od

drugih dejavnikov: bolezn, obsega bolezn, starosti in drugih zdravil, ki jih bolnik jemlje.

Zdravstvena vzgoja je kontinuiran proces, ki zajema informiranje, učenje, svetovanje z uporabo učnih oblik in metod dela, ki so najprimernejše za bolnika in svojce. Z zdravstveno vzgojo želimo doseči dobro informiranost, poučenost bolnika in svojcev ter aktivno sodelovanje pri zdravljenju, ki pozitivno vpliva na potek zdravljenja.

Dobro informiran in poučen bolnik ter njegovi svojci, ki aktivno sodelujejo pri zdravljenju, vplivajo na boljši potek zdravljenja, znajo preprečevati neželene učinke zdravljenja ali jih zgodaj prepoznati ter pravilno in pravočasno ukrepati ob pojavu neželenih učinkov.

## **ZDRAVSTVENA VZGOJA PRED PRVIM PREJETJEM TARČNEGA ZDRAVILA IN VLOGA MEDICINSKE SESTRE**

Z zdravstveno vzgojo želimo posameznika usposobiti za polno, bogato življenje z osnovnim obolenjem, želimo doseči bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju. Posameznik mora biti subjekt pri zdravljenju, kar pomeni, da upoštevamo njegove lastnosti in posebnosti. Temu prilagodimo tudi učenje, laže dosežemo motivacijo, posledica pa je hitrejše okrevanje, zmanjšani so tudi zapleti, delo poteka individualno (Hoyer, 2002).

Pri informiranju, učenju, svetovanju in vzgoji je zelo pomembno, da so postopki standardizirani in dogovorjeni znotraj timov (Hoyer, 2002), zmedenost in nekoherentnost članov tima vplivata na bolnikovo nezaupanje in negotovost (Hoyer, 2003). Treba je upoštevati bolnikovo psihofizično stanje in sposobnost razumevanja informacij ter glede na to prilagoditi tudi zdravstvenovzgojni pristop. Od bolnika moramo vedno dobiti povratno informacijo o povedanem.

### **Informiranje bolnika**

Informiranje bolnika o bolezn in zdravljenju je predvsem naloga zdravnika. Ko je bolnik seznanjen z boleznijo in o njej primerno ozaveščen ter pristane na predlagane postopke in načine zdravljenja, se v informacijski krog lahko vključijo tudi drugi člani zdravstvenega tima. V prvi vrsti so to medicinske sestre, ki bolnika natančno poučijo in postopno odgovarjajo na njegova



vprašanja in dileme. Zelo pomembno je, da se člani zdravstvenega tima med seboj obveščajo, kaj bolnik sprašuje in o čem je že bil informiran (Hoyer, 2003).

Bolniku se vedno predstavimo, zelo pomembno je, da nam zaupa. K sodelovanju povabimo tudi svojce in jih vključimo v zdravstvenovzgojni proces. Bolnik in svojci odigrajo ključno vlogo pri zdravljenju kronične bolezni, saj osvojeno znanje, spretnosti, veščine v zvezi z zdravljenjem s tarčnim zdravilom izboljšujejo kakovost življenja, zmanjšujejo število in dolžino bolnišničnih dni, izboljšujejo počutje, jim omogočajo samostojno izvajanje temeljnih življenjskih aktivnosti, dvigujejo samopodobo in samospoštovanje.

Bolniku pojasnimo, kaj so tarčna zdravila in njihovi neželeni učinki, na njemu razumljiv način.

Predstavimo mu tudi način zdravljenja. Zdravila lahko prejema na bolnišničnem oddelku, v prostorih dnevne bolnišnice oz. ambulantne kemoterapije ali doma. Tarčna zdravila lahko prejema v obliki infuzij, injekcij, tablet ali kapsul, glede na predpisano shemo in njegovo splošno stanje. Zdravljenje poteka v določenih časovnih presledkih. Tarčno zdravilo lahko prejema samostojno ali v kombinaciji z ostalimi sistemskimi ali lokalnimi oblikami zdravljenja raka.

Zdravstvenovzgojno delo je treba dokumentirati in opraviti še vrednotenje zdravstvenovzgojnega dela.

## **Učenje bolnika**

Pri časovni opredelitvi začetka učenja in poučevanja bolnika je treba upoštevati njegovo zdravstveno stanje ter individualne potrebe in želje. Za učinkovito zdravstvenovzgojno delo naj si medicinska sestra vnaprej pripravi načrt zdravstvenovzgojnega dela. Pri časovni opredelitvi je treba upoštevati tudi zaporedje določenih vsebin; učenje lahko vodi od bližnjega k daljnemu, od preprostega k celostnemu, od znanega k neznanemu (Kvas, 2009).

Medicinska sestra izvaja učenje počasi, po majhnih korakih, poudarja bistvene informacije in spodbuja bolnika in svojce k spraševanju. Mora se prepričati, da bolnik njena navodila razume. Bolniku predložimo tudi ustrezno literaturo, v obliki brošur ali zgibank, za določena tarčna zdravila bol-

nik prejme dnevnik, kamor beleži neželene učinke tarčnih zdravil, odmerki zdravila, predviden čas jemanja. V dnevniku je tudi povzetek najpogostejših neželenih učinkov tarčnega zdravila in kontaktna številka zdravnika, kamor se lahko bolnik obrne ob težavah oz. nejasnostih. Poleg tega bolnik prejme tudi kontaktno številko bolnišničnega oddelka ali dnevne bolnišnice.

Med učnimi metodami je priporočena metoda ustnega razlaganja, učnega pogovora. Med vzgojnimi metodami so najpomembnejše metode prepričevanja in navajanja, metoda spodbujanja (Hoyer, 2003).

Zelo pomembno je, da zagotovimo primerno učno okolje; to je lahko bolniška soba, ki se preuredi v sobo za zdravstveno vzgojo. Paziti moramo, da zdravstvena vzgoja poteka v sobi, kjer ni npr. nenehna vstopanja, iskanja bolnikove dokumentacije, različnih aparatov, pripomočkov za negovalne postopke itd. Prostor naj bo primerno osvetljen, dovolj topel, zračen, zvočno izoliran, s primernim pohištvom (mize, stoli). Govekar Okoliš in Ličen (2008) (po Kvas, 2009) navajata, da je treba poskrbeti za okolje, ki naj bo čim bolj spodbudno za učenje.

## **Svetovanje bolniku**

Bolniku svetujemo, da upošteva točnost, natančnost jemanja zdravil in pravilne presledke med posameznimi odmerki tarčnih zdravil. Dosledno mora izpolnjevati dnevnik, če ga dobi. Če se kljub ukrepom in aktivnostim, ki jih svetujemo, neželeni učinki tarčnih zdravil ne omilijo oz. se stopnjujejo, naj se bolnik nemudoma obrne na zdravnika.

## **V nadaljevanju je izpostavljena zdravstvena vzgoja glede na najpogostejše neželene učinke**

- **Alergijske oz. preobčutljivostne reakcije**

Bolnika pred prejetjem tarčnega zdravila opozorimo, da se lahko pojavi alergijska oz. preobčutljivostna reakcija, ki se kaže z zvišano telesno temperaturo, mrzlico, slabostjo, srbečim izpuščajem, dušenjem in padcem krvnega tlaka, bronhospazmom, šokom. Če bolnik opazi katerega od naštetih znakov, mora takoj poklicati medicinsko sestro. Če se pojavi alergijska reakcija, takoj dodamo ustrezna zdravila po navodilih zdravnika (antihistaminik, kortikosteroid, paracetamol). Ko reakcija izzveni, nadaljujemo aplikacijo

zdravila (odvisno od stopnje reakcije). O nadaljnji aplikaciji odloči zdravnik. Alergijske reakcije kot neželeni učinek tarčnih zdravil so najpogosteje opisane pri naslednjih tarčnih zdravilih: alemtuzumab, rituksimab, trastuzumab, trastuzumab emtanzin, cetuksimab, panitumumab, ipilimumab, ofatumumab, temsirolimus.

- **Slabost in bruhanje**

Bolniku svetujemo, da uživa lahko hrano, ki ne obremenjuje želodca, in da jo dobro prežveči, odsvetujemo začinjeno, pikantno, mastno, ocvrto, sladko hrano. Svetujemo, da hrano in tekočino uživa večkrat na dan v majhnih količinah in počasi. Priporočamo, da popije vsaj 1,5 litra tekočine na dan. Pije lahko vodo, naravne bistro sokove, občutek slabosti zmanjšajo tudi peneče pijače. Svetujemo vaje za sproščanje, globoko in počasno dihanje, izvajanje meditacije med slabostjo. Po obrokih naj bolnik počiva z dvignjenim vzglavjem, ker aktivnost lahko upočasni prebavo. Ob slabosti ali bruhanju zdravnik predpiše zdravila, ki jih bolnik jemlje, dokler traja slabost. Pojav slabosti in bruhanja kot neželenega učinka tarčnih zdravil je opisan pri naslednjih tarčnih zdravilih: alemtuzumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vemurafenib, dabrafenib, trastuzumab emtanzin.

- **Driska**

Če bolnik odvaja tekoče blato več kot 5-krat na dan, mora takoj poiskati pomoč pri zdravniku. Svetujemo uživanje hrane z malo vlaknin, celuloze, maščob ter hrano z veliko pektina in kalija (banane, riž, toast...). Zaužiti mora dovolj tekočine – 1,5 do 2 litra/dan (rehidracijska sol, ruski čaj, borovničev čaj). Poostrena mora biti nega anogenitalnega področja. Bolnik se naj izogiba mleku in mlečnim izdelkom, slivovemu kompotu, alkoholu, tobaku. Driska kot neželeni učinek se pojavlja pri naslednjih tarčnih zdravilih: alemtuzumab, brentuksimab, trastuzumab, trastuzumab emtanzin, pertuzumab, bevacizumab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, krizotinib, lapatinib, sunitinib, everolimus, imatinib, afatinib, vandetanib, vemurafenib, dabrafenib.

- **Zaprtje**

Določena tarčna zdravila povzročajo zaprtje. Zaprtje se kaže kot neredno in težavno odvajanje trdega in suhega blata. Lahko se pojavijo tudi vetrovi, napihnjenost, krči, bolečine v trebuhu. Bolniku svetujemo uživanje zado-

stne količine tekočine – 1,5 do 2 litra dnevno, tople napitke, hrano, bogato z vlakninami. Odsvetujemo pitje kave, pravega čaja in soka grenivke. Priporočamo dovolj gibanja, pred uporabo odvajal in mehčalcev za blato naj se bolnik posvetuje z zdravnikom. Zaprtje kot neželeni učinek tarčnih zdravil je opisan pri naslednjih tarčnih zdravilih: brentuksimab, trastuzumab, krizotinib, vemurafenib, dabrafenib.

- **Bolečina v trebuhu (želodcu)**

Ob bolečini v trebuhu, bruhanju, nenadni in hudi napihnjenosti trebuha, krvavem blatu in krčih mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč.

Različna trebušna vnetja (divertikulitis, želodčna razjeda...) povečajo tveganje za pojav predrtja črevesja. Bevacizumab lahko povzroča predrtje črevesja. Sunitinib lahko povzroča spahovanje, zgago, težo v želodcu. Panitumumab povzroča bolečine v trebuhu.

- **Okvara jeter**

Ob pojavu porumenele kože in/ali očesnih beločnic, slabosti, bruhanja, bolečine na desni strani trebuha in temnega urina (čajne barve) mora bolnik takoj poiskati pomoč pri zdravniku. Ipilimumab je monoklonsko protitelo, ki lahko povzroča okvaro jeter. Zaviralca protein kinaze krizotinib in regorafenib tudi lahko povzročata okvaro jeter. Bolniku svetujemo redno odvajanje blata, pitje zadostne količine tekočine, polnovredno hrano z veliko vlakninami, ki preprečuje zaprtje. Odsvetujemo pitje alkoholnih pijač.

- **Vnetje ustne sluznice**

Bolniku svetujemo sanacijo zobovja pred zdravljenjem s tarčnimi zdravili. Pomembno je, da si bolnik očisti zobe po vsakem obroku, z mehko zobno ščetko in blago zobno pasto. Svetujemo pitje zadostne količine tekočine, s čimer vzdržujemo vlažnost ustne sluznice. Svetujemo izpiranje ust z žajbljevim ali kamiličnim čajem, s slano vodo in uporabo blagih antiseptičnih raztopin, ki ne vsebujejo alkohola. Svetujemo uporabo antiseptičnih tablet ter zaščitne kreme ali vazelina za ustnice. Odsvetujemo uporabo zobne nitke in prhe. Bolnik se mora izogibati kajenju, alkoholu, vroči in začinjeni hrani ali pijači. Bolniku svetujemo dnevno opazovanje ustne sluznice, ob težavah naj se obrne na zdravnika. Vnetje ustne sluznice kot neželeni učinek tarčnih

zdravil se lahko pojavi pri naslednjih tarčnih zdravilih: cetuksimab, panitumumab, gefitinib, sunitinib, everolimusu temsirolimus, afatinib, bevacizumab.

- **Zmanjšan apetit/sprememba okusa**

Bolniku svetujemo, da je pogosto, da je majhne obroke, kalorično hrano in počasi. Uživa naj energetsko obogatena živila, kot so oreščki, mlečni napitki, maslo, trdo kuhano jajce, med, sir... Tekočino naj pije vsaj eno uro pred jedjo ali po njej, med jedjo pa ne. Apetit lahko spodbudi tudi s sprehodi v naravi. Sunitinib in sorafenib lahko povzročata zmanjšan apetit in spremembo okusa.

- **Kožne spremembe**

Kožne spremembe se kažejo kot aknam podobni izpuščaji. Pred tem se pojavi pordelost kože s pekočim občutkom, podobno kot pri sončnih opeklinah. Izpuščaji se običajno pojavijo na obrazu, temenu, prsih in hrbtu (kjer je večje število znojnic), in sicer dva do tri tedne po začetku zdravljenja. Včasih se ti izpuščaji ognijo in/ali postanejo srbeči. Izpuščaje si bolnik ne sme iztiskati. Svetujemo uporabo kreme z dodatkom vitamina K, ker ima pozitiven učinek na tovrstne težave na koži. Za umivanje naj uporablja nevtralna tekoča mila ter se tušira na hitro in ne s prevročo vodo. Kožo si osuši z mehko brisačo. Bolnik se ne sme izpostavljati soncu. Ob spremembah na koži zdravnik predpiše zdravila za zdravljenje aken v obliki tablet ali kapsul ter v oblikah, ki jih bolnik nanaša na kožo (kreme, losjoni, raztopine). Kožne spremembe kot neželeni učinek tarčnih zdravil se pojavljajo pri naslednjih tarčnih zdravilih: cetuksimab, panitumumab, ipilimumab, bevacizumab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, temsirolimus, imatinib, afatinib, vandetanib, vamurafenibu.

Pri pazopanibu se lahko pojavi obarvanost kože.

Spremembe kože in las se lahko pojavijo tudi pri sorafenibu in sunitinibu. Koža lahko postane rumenkasta, suha, razpokana in pogosto srbeča. Lasje običajno posivijo, podobno tudi obrvi, trepalnice in druge dlake po telesu. Možno je tudi intenzivnejše izpadanje las. Pojavi se lahko tudi sindrom roka-noga. Svetujemo uporabo kreme z dodatkom ureae, ker ima pozitiven učinek na tovrstne težave na koži. Za umivanje naj bolnik uporablja nevtral-

na tekoča mila, naj se ne tušira s prevročo vodo. Kožo si osuši z mehko brisačo. Bolnik se ne sme izpostavljati soncu. Obutev naj bo zračna in udobna, naj ne nosi tesnih nogavic in rokavic. Izogibati se mora neposrednemu stiku z detergenti. Roke in noge naj bolnik namaka v hladni v vodi. Ob poslabšanju težav naj se bolnik obrne na zdravnika. Sindrom roka-noga se lahko pojavlja tudi pri jemanju lapatiniba in regorafeniba.

Makulopapulozen izpuščaj na obrazu in zgornjem delu trupa se lahko pojavi pri vemurafenibu.

Ostale kožne spremembe, kot so lomljivi in počasi rastoči nohti, vnetje obnohtja, izpadanje las, suha koža, krhka in ranljiva koža, pa so lahko tudi neželeni učinek gefitiniba, panitumumaba in cetuksimaba.

Izpadanje las/alopecijo povzročata pertuzumab in vismodegib.

- **Utrujenost**

Bolniku svetujemo, da si dnevne aktivnosti načrtuje vsak dan sproti glede na svoje počutje, zagotovi naj si dovolj počitka s krajšim dremežem čez dan, čez noč pa naj bo počitek daljši. Na počutje ugodno vplivajo tudi ukrepi/aktivnosti za zmanjševanje stresa, kot so globoko dihanje, meditacija, poslušanje glasbe... Uživa naj hrano, ki je energetsko in hranilno bogata, z dovolj železa. Utrujenost kot neželeni učinek tarčnih zdravil se lahko pojavlja pri naslednjih tarčnih zdravilih: alemtuzumab, trastuzumab, bevacizumab, panitumumab, lapatinib, temsirolimus, imatinib, vandetanib, pazopanib, vismodegib.

- **Težave z dihanjem/dispneja**

Ob pojavu bolečine v prsih, kašlja, občutka pomanjkanja zraka in povišane telesne temperature mora bolnik takoj piskati zdravniško pomoč, saj gre lahko za okužbo spodnjih ali zgornjih dihal, pljučnico, ki se lahko pojavi pri zdravljenju z ofatumumabom, gefitinibom, krizotinibom, everolimusom, temsirolimusom. Ob težavah z dihanjem bolniku svetujemo dvignjeno vzglavje, ker se tako sprosti prsni koš, kar olajša dihanje. Zelo pomembno je tudi zračenje prostorov.

- **Okvara srčne mišice/kardiotoksičnost**

Ob težavah, kot so kratka sapa, otekanje nog, bolniku svetujemo, da takoj poišče zdravniško pomoč, saj gre lahko za srčno popuščanje, ki ga lahko povzroča zdravljenje s trastuzumabom in sunitinibom.

- **Okvara živčevja/nevropatija**

Ob težavah, kot so mravljinčenje, slabša moč v rokah in nogah, se mora bolnik obrniti na osebnega zdravnika ali na zdravnika onkologa. Svetujemo mu previdnost pri uporabi ostrih in vročih predmetov, da se ne poškoduje, opeče ali ureže. Če pri gibanju ni stabilen, naj prosi za pomoč. Nevropatija kot neželeni učinek tarčnih zdravil se lahko pojavlja pri brentuksimabu.

- **Nevtropenija**

Zaradi zmanjšanja oz. sprememb v beli krvni sliki, še zlasti nevtrofilcev, je bolnik bolj dovzeten za okužbe. Ob povišanju telesne temperature ali drugih znakov vnetja mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Bolnika opozorimo, da je pozoren na znake okužbe, da si pogosteje meri telesno temperaturo. Poudarek je treba dati tudi osebni higieni, svetujemo tuširanje, po uporabi stranišča naj si umije roke, pri britju naj uporablja električni brivnik in ne britvice, s tem prepreči ureznine in posledično okužbo na tem mestu. Izogiba naj se zaprtim prostorom, čakalnicam, nakupovalnim središčem, kjer je veliko ljudi. Pri delu naj uporablja zaščitne rokavice, saj lahko že manjša poškodba kože povzroči okužbo. Svetujemo hrano, bogato z vitamini, minerali, beljakovinami. Sadje in zelenjavo mora pred uživanjem temeljito oprati. Izogiba naj se ljudi, ki so vidno prehlajeni ali imajo kakšno drugo nalezljivo bolezen, in živalskim izločkom. Okužbo lahko povzročijo tudi bakterije in glive, ki so sicer normalno prisotne v organizmu, postanejo pa nevarne pri dolgotrajni nevtropeniji. Nevtropenija kot neželeni učinek tarčnih zdravil se lahko pojavi pri naslednjih tarčnih zdravilih: brentuksimab, pertuzumab, bevacizumab, ofatumumab, imatinib, pazopanib.

- **Trombocitopenija/nevarnost krvavitve**

Ob pojavu pikčaste krvavitve po koži, krvavitve iz nosu ali ob odvajanju črnega blata mora bolnik takoj k zdravniku zaradi pregleda števila trombocitov. Bolniku odsvetujemo jemanje zdravil, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, in nesteroidnih antirevmatikov. Pozoren mora biti pri vsakodnevnih opravilih, da se ne poškoduje. Pri britju naj uporablja električni brivnik, da

se z britvico ne poškoduje. Pazljiv mora biti pri uporabi zobne ščetke, da si ob ščetkanju ne poškoduje dlesni. Trombocitopenija kot neželeni učinek tarčnih zdravil se lahko pojavi pri naslednjih tarčnih zdravilih: brentuksimab, trastuzumab emtanzi, sunitinib, sorafenib, everolimus, imatinib, pazopanib.

Zdravljenje z bevacizumabom poveča tveganje za krvavitve iz tumorja, kože in sluznic, zlasti nosne sluznice.

- **Zvišan krvni tlak**

Bolniku svetujemo, da si redno meri krvni tlak in vrednosti zapisuje, ob odstopanjih naj se obrne na zdravnika. Zvišan krvni tlak kot neželeni učinek tarčnih zdravil se lahko pojavi pri naslednjih tarčnih zdravilih: bevacizumab, sunitinib, sorafenib, vandetanib, regorafenib.

- **Visoka raven glukoze/hiperglikemija**

Bolniku svetujemo reden nadzor krvnega sladkorja, ob odstopanju naj se obrne na zdravnika. Hiperglikemija se lahko pojavi pri zdravljenju z brentuksimabom in temsirolimusom.

- **Prisotnost beljakovin v urinu/proteinurija**

Nastane zaradi poškodbe glomerulov v ledvicah, ki se kaže kot izgubljanje proteinov v urinu. Pred vsako aplikacijo bevacizumaba bolniku obvezno določimo proteine v urinu.

- **Motnje v delovanju žlez, ščitnice, hipofize in nadledvične žleze**

Lahko se kažejo kot glavobol, spremembe v razpoloženju, spremembe telesne teže, omotica... Ob težavah naj se bolnik obrne na zdravnika. Težave se lahko pojavijo pri prejetju ipilimumaba, zmanjšana vrednost ščitničnih hormonov se lahko pojavi tudi pri sunitinibu.

## **ZAKLJUČEK**

Medicinska sestra ima ključno vlogo pri kakovostni obravnavi in oskrbi bolnikov. Njeno delovanje je usmerjeno v informiranje, učenje, svetovanje bol-



nikom in svojem o neželenih učinkih tarčnih zdravil. Zdravstvenovzgojni proces mora prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegovo psihofizično stanje in svojem, upoštevati mora individualen pristop, potrebe in želje bolnika, vedno pridobiti povratno informacijo o povedanem ter ga usposobiti za polno, bogato življenje z osnovnim obolenjem. Zdravstvenovzgojno delo mora z bolnikom utrjevati. Njeno delovanje je usmerjeno v preprečevanje in prepoznavanje neželenih učinkov tarčnih zdravil.

## LITERATURA

*Hoyer S. Ali medicinske sestre razumemo zdravstveno vzgojo kot informiranje, kot učenje, kot vzgajanje ali kot svetovanje? In: Roš A, Božjak M, eds. Povezovanje-naša prednost in priložnost: zbornik predavanj-strokovni seminar, Terme Čatež, Slovenija. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, 2002.*

*Hoyer S. Učenje in vzgoja bolnikov v psihiatrični zdravstveni negi. Obzornik zdravstvene nege. 2003; 37 (4): 268-71.*

*Žižmond N. Prikaz informiranja pacientov, ki se zdravijo s kemoterapijo, in njihovih svojcev v bolnišnici Golnik-KOPA. Diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2007.*

*Bishop CS. The critical role of oncology nurse practitioners in cancer care: future implications. Onc Nurs Forum. 2009; 36(3): 268-9.*

*Borštnar S, Bernot M, eds. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2014.*

*Pečan Salokar T. Zdravstvena vzgoja bolnika, ki prejema tarčna zdravila. Standard dejavnosti zdravstvene nege in oskrbe (interna uporaba). Ljubljana: Onkološki inštitut; 2012.*

*Sedaj Kodela A. Vloga zdravstvene vzgoje pri uživanju medikamentozne terapije bolnikov s psihotično motnjo v psihiatrični bolnišnici Idrija. Obzornik zdravstvene nege. 2008; 42 (2): 117-26.*

*Kvas A. Andragoško-didaktični pristopi pri zdravstveni vzgoji bolnikov s srčnim popuščanjem. Medicinske sestre in babice - znanje je naša moč. 7. kongres zdravstvene in babiške nege. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in*

*babiške nege Slovenije, 2009. Dostopno na: [http://www.zbornica-zveza.si/sites/default/files/kongres\\_zbn\\_7/pdf/233C.pdf](http://www.zbornica-zveza.si/sites/default/files/kongres_zbn_7/pdf/233C.pdf) (5. 3. 2015)*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000353/WC500025270.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002455/WC500135004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002455/WC500135004.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002389/WC500158596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002389/WC500158596.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630129157/aux\\_129157\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630129157/aux_129157_en.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001131/WC500093091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf) (5.2.2015).*

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001016/WC500036358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000799/WC500039912.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002280/WC500152395.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002280/WC500152395.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002315/WC500123603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001141/WC500094272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf) (5.2.2015).

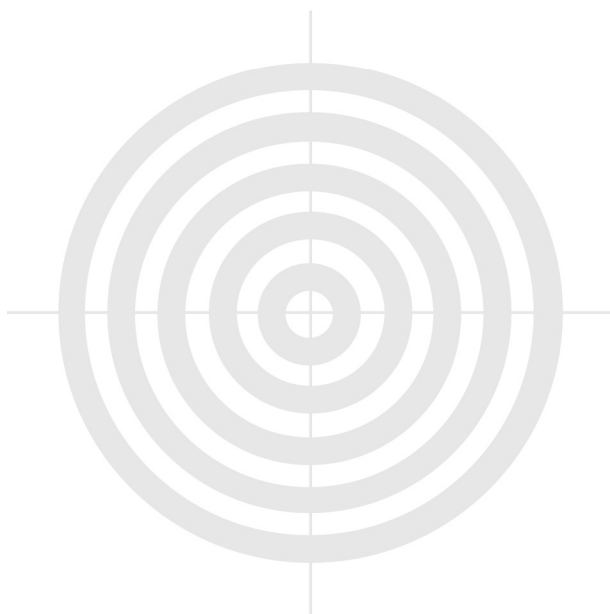
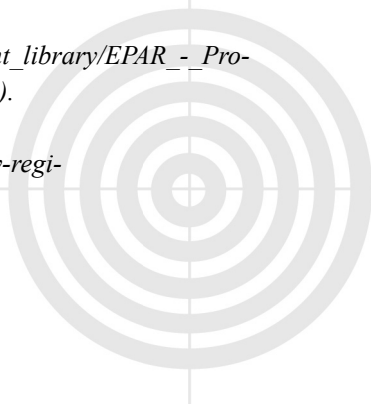
Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002602/WC500146820.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf) (5.2.2015).

Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf) (5.2.2015).

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002602/WC500146817.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002573/WC500149164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf) (5.2.2015).*

*Dostopno na: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130071/anx\\_130071\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130071/anx_130071_en.pdf) (5.2.2015).*



# PSIHOLOŠKA PODPORA BOLNIKOM NA DOLGOTRAJNEM ZDRAVLJENJU

Mag. Andreja C. Škufca Smrdel, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za psihoonkologijo

askufca@onko-i.si

## IZVLEČEK

Rak in zdravljenje pomembno posežeta na številna področja življenja bolnika in njegove družine, tudi na področje čustvovanja. Vsi bolniki z rakom tako potrebujejo v okviru celostne obravnave osnovne psihosocialne ukrepe, ki so naloga vseh zdravstvenih delavcev – to so ustrezno informiranje, osnovna čustvena podpora ter empatična komunikacija. Ob globljih čustvenih stiskah je pomembno, da jih prepoznamo in bolnika napotimo v ustrezno obravnavo. Med psihosocialnimi ukrepi, ki jih izvajajo za to usposobljeni strokovnjaki, pri spoprijemanju z rakom najpogosteje uporabljamo (po potrebi v kombinaciji s psihofarmakoterapijo) psihoedukacijo, podpirajočo (suportivno) psihoterapijo, kognitivno vedenjsko terapijo ter različne oblike skupinskih terapij.

**Ključne besede:** čustvena stiska, vedenjsko-kognitivna terapija, psihoedukacija, podpirajoča (suportivna) psihoterapija, skupinska psihoterapija

## UVOD

Rak in zdravljenje pomembno posežeta v življenje posameznika in njegove družine. Zdravljenje je pogosto dolgotrajno, naporno, kombinirano; del zdravljenja raka je tudi zdravljenje s tarčnimi zdravili, bodisi ob prvem spoprijemanju z boleznijo bodisi ob napredovali bolezni. Kadarkoli na poti zdravljenja lahko bolnik doživlja tudi globljo čustveno stisko, katere obravnavava je pomemben del celostne obravnave bolnika z rakom.

## ČUSTVENA STISKA OB SPOPRIJEMANJU Z BOLEZNIJO IN DOLGOTRAJNIM ZDRAVLJENJEM

Spoprijemanje z rakom in zdravljenjem spremljajo tudi obremenjujoča čustva in misli, kot so strah, jeza, brezup, žalost, občutja krivde, nemoči, misli na možno ponovitev bolezni oz. neučinkovitost zdravljenja, strah pred smrtjo, trpljenjem, umiranjem ipd. Da bi se izognili izrazom, kot so “psihiatrična”, “psihosocialna”, “motnja”, se je za opis teh čustvenih, kognitivnih in vedenjskih odzivov na bolezen v psihoonkologiji uveljavil izraz čustvena stiska (angl. psychological distress). Čustvena stiska je opredeljena kot »neprijetna čustvena, psihološka, socialna ali duhovna izkušnja, ki ovira sposobnost spoprijemanja z boleznijo in zdravljenjem. Zajema cel kontinuum, od običajnih, normalnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu, do ovirajočih, kot so velika depresija, anksioznost, panika, občutek izoliranosti,« (Holland, 2013).

Ta doživljanja so običajna, normalna, pričakovana; lahko pa se ob kompleksnem spoprijemanju z boleznijo spremenijo ter stopnjujejo do klinično pomembnih stanj, ki zadoščajo kriterijem psihiatrične motnje.

Bolnik lahko globljo čustveno stisko doživlja kadarkoli na poti zdravljenja in rehabilitacije, vendar je v nekaterih obdobjih ranljivejši; to so npr. obdobja sprejemanja odločitev o zdravljenju, čakanja na pričetek zdravljenja, spreminjanja načina zdravljenja, ob napredovanju bolezni (NCCN, 2008). V klinični praksi pogosto vidimo, da se stiska zmanjša, ko se zdravljenje začne in ko ob obvladovanju neželenih učinkov bolnik ponovno doživlja več nadzora nad situacijo. Pogosto spregledano ranljivejše obdobje pa je obdobje zaključevanja zdravljenja (NCCN, 2008); to je velikokrat težko pričakovano, vendar se po drugi strani lahko ob tem zmanjša občutek varnosti, ki ga je bolniku nudilo zdravljenje ter redni stiki z zdravstvenimi delavci, ter stopnjuje strah pred napredovanjem bolezni.

Z namenom boljše prepoznave čustvene stiske pri bolnikih z rakom si psihoonkologi prizadevajo uvesti sistem presejanja čustvene stiske. Pri tem so lahko v pomoč samoocenjevalni vprašalniki (Grassi, Travado, 2008). Svetovna psihoonkološka zveza pa si prizadeva za uvajanje presejanja čustvene stiske kot »šestega vitalnega znaka«, s pomočjo bolnikove samoocene na 10-stopenjski lestvic; pri samooceni nad 5 je potrebna dodatna opredelitev bolnikovih težav ter napotitev v ustrezno obravnavo (NCCN, 2008; Holland, 2010).

Študije so pokazale, da 20-40 % ambulantnih bolnikov doživlja pomembno stopnjo čustvene stiske (NCCN, 2014). Prevalenca čustvene stiske med bolniki z rakom se zelo razlikuje glede na vrsto raka in je lahko mnogo višja pri npr. pri bolnikih z napreduvalo boleznijo in slabšo prognozo.

Prevalenca psihičnih motenj pri bolnikih z rakom je okoli 50%; pri tem je dve tretjini prilagoditvenih motenj, 10-15 % depresij, 10 % delirijev (Holland, 2010). Leta 2014 so v študiji 4-tedenske prevalence ugotovili psihične motnje pri 30 % bolnikov, od tega je bila tretjina prilagoditvenih motenj, tretjina anksioznih motenj, petina razpoloženskih motenj (Mehnert in sod., 2014). V drugi študiji je bila incidenca depresije pri bolnikih z rakom v razponu od 14 do 23 %, odvisno od uporabljene metodologije (Kreber in sod., 2014). Od 40 % pa tudi do 72 % bolnikov doživlja klinično pomembno izražen strah pred ponovitvijo bolezni (Thewes in sod., 2013).

Zdravstveni delavci velikokrat podcenjujejo izraženost čustvene stiske (Fallowfield et al., 2001). Neprepoznana stiska tudi ni ustrezno obravnavana, kar pa se lahko izraža npr. v težavah pri odločanju o vrsti zdravljenja, slabšem sodelovanju pri zdravljenju, daljših hospitalizacijah, slabšem izhodu rehabilitacije, več obiskih in večji stresni obremenitvi zdravstvenih delavcev (Grassi, Travado, 2008; Holland, Alici, 2010).

## **PSIHOSOCIALNI UKREPI PRI OBVLADOVANJU ČUSTVENE STISKE BOLNIKOV Z RAKOM**

Pri izbiri psihosocialnih ukrepov pri posameznem bolniku izhajamo iz njegovega doživljanja, njegovih potreb (NCCN, 2008; Holland, 2010). Številne študije so bile narejene na področju učinkovitosti posameznih psihosocialnih ukrepov, upoštevajoč različne stopnje zdravljenja in rehabilitacije, lokalizacijo in stadij bolezni, psihične težave; vendar izsledki raziskav niso enoznačni (Reingruber, 2011). K temu botrujejo tudi številne metodološke težave, kot so (pre)številne spremenljivke, premajhni vzorci, težave pri standardizaciji psihosocialnih ukrepov (Jacobsen, 2009).

Bolniki, ki izkazujejo manj težav ob spoprijemanju z boleznijo in aktualno življenjsko situacijo, tudi manj pridobijo ob uporabi specializiranih psihoonkoloških ukrepov (Sheard in Maguire, 1999; Grassi, Travado, 2008); lahko pa so jim v veliko pomoč programi znotraj nevladnih organizacij, kot so skupine za samopomoč, drugi podporni in izobraževalni ukrepi.

V obravnavo bolnikov z rakom so uvedli t. i. stopenjski model psihosocialnih ukrepov, ki govori o tem, da pri napotitvah za psihosocialno pomoč izhajamo iz potreb oz. čustvene stiske bolnika (Hutchison et al., 2006):

- *Univerzalna oskrba*: namenjena vsem bolnikom z rakom: informacije o bolezni, zdravljenju, neželenih učinkih; osnovna čustvena podpora zdravstvenih delavcev, telefonsko svetovanje. Izvaja jo celoten tim.
- *Podporna oskrba*: namenjena bolnikom z blago čustveno stisko: psihoedukativni ukrepi (individualni in/ali skupinski), vključujoč informiranje o spoprijemanju z boleznijo, spoznavanje zdravstvenega sistema, podpora pri sprejemanju odločitev, individualno in/ali skupinsko samopomoč.
- *Razširjena oskrba*: namenjena bolnikom z zmerno čustveno stisko: vključuje individualno ali skupinsko terapijo, svetovanje, trening veščin, psihoedukacijo, sproščanje, delo na obvladovanju anksioznosti, strukturirane skupine, kar izvaja zdravstveni delavec s področja mentalnega zdravja (npr. psihiater, klinični psiholog).
- *Specialistična oskrba*: namenjena bolnikom z globljo čustveno stisko: vključuje vedenjsko-kognitivno ali suportivno psihoterapijo, psihofarmakoterapijo, za anksiozne ali depresivne motnje, partnersko terapijo; izvaja jo zdravstveni delavec s področja mentalnega zdravja (npr. psihiater, klinični psiholog).

*Akutna oskrba*: namenjena bolnikom v kompleksnih primerih z ekstremno čustveno stisko, ki zahteva multidisciplinarno timsko obravnavo, tako psihoterapevtsko kot psihiatrično.

Pomembni sta dve vrsti psihosocialnih ukrepov. Osnovne psihosocialne ukrepe pri obravnavi bolnikov z rakom izvajajo vsi zdravstveni delavci; druga vrsta pa so specifični psihosocialni ukrepi, ki jih izvajajo v psihoonkologiji usposobljeni klinični psihologi ali psihiatri, v tujini pa pogosto tudi posebej usposobljene medicinske sestre in socialni delavci (Grassi, Travado, 2008; Reingruber, 2011).

### **Osnovni psihosocialni ukrepi, ki jih izvajajo vsi zdravstveni delavci**

Med osnovne psihosocialne ukrepe sodijo informiranje, dobra komunikacija, ustrezen empatičen odnos ter osnovna čustvena podpora. Jimmie Holland, začetnica psihoonkologije v svetu, je nekoč zapisala, da naj bi bil vsak



obisk pri zdravstvenem osebju s področja onkologije tudi psihoonkološka obravnava (Holland, 2001). Vsi bolniki namreč potrebujejo za dobro spoprijemanje z boleznijo ustrezne informacije o bolezni ter osnovno čustveno podporo.

Za dobro spoprijemanje z boleznijo je pomembno, da imajo bolniki ustrezne informacije o bolezni, zdravljenju, neželenih učinkih, spoprijemanju z boleznijo, praktičnih vidikih, povezanih z aktualno življenjsko situacijo... Informiranje je osnovna naloga vseh zdravstvenih delavcev, na njihovem strokovnem področju. Ustne informacije lahko pomembno dopolnjujejo različni pisni materiali, ki so bolnikom na voljo (Hutchison et al., 2006). Zato je pomembno, da zdravstveni delavci aktivno pristopijo k njihovem oblikovanju; s tem bolnikom omogočijo dostop do strokovno verodostojnih informacij.

Pomembno je področje komunikacije; delo zdravstvenega osebja na lastni komunikaciji lahko pomembno izboljša kakovost kliničnega dela. Izsledki raziskav kažejo, da lahko izboljšane veščine komunikacije pri zdravstvenih delavcih pripeljejo do ustrežnejšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju, boljšega obvladovanja simptomov in nadzora bolečine ter večjega zadovoljstva bolnika (Fallowfield, Jenkins, 2004).

## **Z dokazi podprti psihosocialni ukrepi**

Kognitivno vedenjska terapija, krizne intervencije, psihoedukacija, suportivna psihoterapija ter skupinska psihoterapija so se izkazali za učinkovite pri zmanjševanju čustvene stiske ter izboljšanju kakovosti življenja bolnikov z rakom (Holland, 2010). Ob hujših stiskah je poleg psihosocialne obravnave pomembna tudi psihiatrična obravnava s psihofarmakoterapijo (Holland, Alici; 2010). Izsledki raziskav o vplivu psihosocialnih ukrepov na preživetje bolnikov z rakom so si nasprotujoči (Antoni, 2013).

**Psihoedukacija** je – v večji ali manjši meri – sestavni del večine psihosocialnih obravnav bolnikov z rakom, tako v individualnem kot v skupinskem terapevtskem okolju. Njen glavni namen je zmanjševanje občutij nemoči in neustreznosti, ki izhajajo iz nepoznavanja situacij, povezanih z boleznijo in zdravljenjem, ter krepitev občutka obvladovanja in nadzora. Poleg zdravstvenih informacij namreč bolnik potrebuje tudi znanje o samem procesu spoprijemanja in čustvenega doživljanja, o strategijah za obvladovanje

stresa ipd. Kratkotrajne in strukturirane obravnave, kjer ima pomembno mesto psihoedukacija, so indicirane predvsem pri bolnikih z začetnimi stadiji bolezni; obravnave so osredotočene predvsem na to, kako živeti z rakom (Fawzy, Fawzy, 1998).

**Suportivna psihoterapija** zajema terapevtske ukrepe, ki se uporabljajo občasno ali kontinuirano, in je usmerjena v pomoč bolnikom pri spoprijemanju z obremenjujočimi čustvi, k prepoznavanju bolnikovih močnih lastnosti ter kot podpora adaptivnemu procesu spoprijemanja (Lederberg, Holland, 2011). Terapevtski proces vključuje tudi obvladovanje stresa, tehnike reševanja težav ter psihoedukacijo (Reingruber, 2011). Obravnava lahko poteka individualno ali skupinsko. Čustvena podpora bolnikom (s tujko »suport«) je tudi sestavni del vseh drugih oblik terapije (Lederberg, Holland, 2011).

**Kognitivno vedenjska terapija** je najpogosteje uporabljena oblika psihoterapije pri bolnikih z rakom.

Njene prednosti so, da so obravnave kratke, strukturirane, usmerjene na tukaj in zdaj. Učinkovita je pri obravnavi čustvene stiske in izboljša kakovost življenja; študije učinkovitosti vedenjsko-kognitivne terapije so se pri tem osredotočale na anksioznost in depresivnost (Sheard in Maguire, 1999; Raingruber, 2011), kot tudi na obvladovanje simptomov, kot je npr. nespečnost (Espie in sod., 2008).

Pri kognitivnih tehnikah je ključna prepoznavna izkrivljenih/disfunkcionalnih misli ter njihova obravnava; v kombinaciji z vedenjskimi tehnikami, kot so tehnike sproščanja ter sistematična desenzitizacija, tehnikami reševanja problemov ter delom na področju asertivnosti pomembno zmanjšujejo čustveno stisko (Holland, 2010). Vedenjske tehnike so uporabne tudi v številnih medicinskih situacijah, npr. pri kirurških posegih, klavstrofobičnih reakcijah ob diagnostičnih pregledih, zdravljenju z obsevanjem, obvladovanju anticipatorne slabosti in bruhanja, kar pri bolnikih poveča doživljanje osebne nadzora in učinkovitosti pri spoprijemanju z rakom (Jacobsen, 1998).

**Skupinska psihoterapija** dokazano vpliva na izboljšanje kakovosti življenja, spoprijemanja z boleznijo, podobe o sebi, obvladovanja bolečine, odnosov (Kissane et al., 2007); študije pa ne potrjujejo enoznačno statistično pomembnega vpliva na preživetje bolnikov z rakom (Kissane et al., 2007; Raingruber, 2011). Skupinska psihoterapija je učinkovita tudi v smislu časovne ekonomike in stroškov (Spira, 1998).

Skupinska psihoterapija lahko izhaja iz različnih terapevtskih pristopov; od tega je tudi odvisno, v kolikšni meri se usmerja v čustveno socialno podporo, vedenjsko-kognitivne tehnike ali psihoedukacijo (Spiro, 1998). Z dokazi podprti so vplivi suportivno-ekspresivnih psihoterapevtskih skupin, skupin po principih vedenjsko-kognitivne terapije ter psihoterapije, usmerjene v smisel (Kissane et al., 2003; Kissane et al., 2007; Breitbart et al., 2009).

Skupine so lahko heterogene ali homogene glede lokalizacije ali stadija bolezni članov skupine. Različne so oblike skupine; lahko so odprte, polodprte ali zaprte. Bolniki ob diagnozi, pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po zaključenem zdravljenju so velikokrat vključeni v kratkotrajnejše, strukturirane skupinske obravnave (npr. v trajanju 4-16 tednov, večkrat po vedenjsko-kognitivni terapiji), medtem ko so pri bolnikih z metastatsko boleznijo večkrat indicirane dolgotrajnejše oblike, večkrat suportivne ter psihoterapija, usmerjena v smisel (Spira, 1998; Kissane in sod., 2003; Watson, Kissane, 2011).

V študijah manj raziskani, v klinični praksi pa pomembni so tudi **krizni ukrepi**, ki so kot »psihološka prva pomoč« ob kriznem dogodku, za katerega je značilna preplavljenost z občutki, zožena miselna pozornost, neurejeno mišljenje, nesposobnost odločanja ter dezorganizirano vedenje; usmerjeni so v stabilizacijo kognitivnih in čustvenih procesov. Krizni ukrepi pomagajo pri soočanju in razumevanju zunanjega dogajanja in lastnih reakcij ter pri vzpostavljanju nadzora nad situacijo in samim seboj. Pri bolnikih z rakom je veliko kriznih situacij vezanih na diagnozo bolezni, proces odločanja ter začetke zdravljenja, kot tudi na ponovitve bolezni. Gre za kratkotrajne ukrepe (lahko tudi samo eno srečanje), ki pa imajo tudi pomemben preventiven učinek.

## **KLINIČNOPSIHOLOŠKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RAKOM V SLOVENIJI**

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1984 deluje Oddelek za psihoonkologijo; je edini tovrstni oddelek, kjer za psihoonkološko obravnavo bolnikov z rakom skrbi tim – zdravnik psihiater, klinični psiholog in diplomirana medicinska sestra. Sicer se je v Sloveniji v zadnjih letih pomembno povečala dostopnost kliničnopsihološke obravnave v večini bolnišnic, kjer obravnavajo bolnike z rakom.

Za bolnike na dolgotrajnem zdravljenju je pomembno, da imajo možnost kliničnopsihološke oskrbe blizu svojega domačega kraja. Zato je velik dosežek, da je kroženje na oddelkih, kjer se izvaja bolnišnična in ambulantna obravnava bolnikov s telesnimi boleznimi, postalo sestavni del specializacije iz klinične psihologije. Klinični psihologi, ki bodo delovali na različnih ravneh zdravstvenega sistema – tako v psihiatričnih in drugih bolnišnicah, različnih zavodih in zdravstvenih domovih –, bodo tako med izobraževanjem imeli možnost pridobiti osnovno znanje o potrebah in posebnosti obravnave bolnikov z rakom. Pomemben doprinos pa je tudi ustanovitev Sekcije za psihosocialno onkologijo in paliativno oskrbo znotraj Zbornice kliničnih psihologov Slovenije v letu 2011, ki preko strokovnega povezovanja skrbi za razširitev poznavanja področja psihosocialne onkologije med kliničnimi psihologi in s tem za dostopnost ustrezne kliničnopsihološke obravnave bolnikov na vseh nivojih zdravstvenega sistema.

## ZAKLJUČEK

V celostni obravnavi bolnika z rakom je skrb za njegove psihosocialne potrebe naloga vseh zdravstvenih delavcev, ki – vsak na svojem strokovnem področju – vstopajo v oskrbo bolnika. Ob spoprijemanju z dolgotrajnim zdravljenjem imajo vsi bolniki z rakom potrebo po ustreznem informiranju, osnovni čustveni podpori ter empatični komunikaciji. Pomembno pa je, da so bolnikom, ki doživljajo globljo čustveno stisko, dostopni tudi psihosocialni ukrepi, ki jih (po potrebi v kombinaciji s psihofarmakoterapijo) izvajajo ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci.

## LITERATURA

Antoni MH. Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. *Brain Behav Immun*, 2013; 30(Suppl): 88-98.

*Breitbart W, Rosenfeld B, Gibson C. Et al. Meaning-centred group psychotherapy for patients with advanced cancer: a pilot randomized controlled trial. Psychooncology 2009; 19 (1): 21-8.*

*Bultz B, Carlson L, Dudgeon D, Fillion L, Howes L, et al. Moving Towards Person-Centered Care: Guide to Implementing Screening for Distress, the 6<sup>th</sup> Vital Sign: Background, Recommendations, and Implementation. Canadian Partnership against Cancer. 2009.*

Espie CA, Fleming L, Cassidy J, Samuel L, Taylor LM, White CA, et al.. Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4651-8.

Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J cancer.* 2001; 84: 1011-15.

Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet.* 2004; 363(9405): 312-9.

Fawzy IF, Fawzy NW. Psychoeducational Interventions. In Holland J, ed. *Psycho-Oncology.* New York: Oxford University Press; 1998: 676-93.

Grassi L, Travado L. The role of psychosocial oncology in cancer care. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M, eds. *Responding to the challenge of cancer in Europe.* Ljubljana 2008; 209-29.

Holland JC, Alici Y. Management of Distress in Cancer Patients. *J Support Oncol.* 2010; 84-112.

Holland JC, Lewis S. *The human side of cancer: Living with hope, coping with uncertainty.* New York: HarperCollins Publishers; 2001.

Hutchison SD, Steginga SK, Dunn J. *The Tiered Model Of Psychosocial Intervention In Cancer: A Community Based Approach.* *Psycho-Oncology.* 2006; 15 (6): 541–6.

Jacobsen PB, Hann DM. Cognitive-Behavioral interventions. In Holland JL. *Psycho - Oncology.* Oxford: Oxford University Press; 1998; 717-29.

Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* 2014; 23 (2): 121-30.

Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM et al. Supportive-pressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psycho-social outcome from a randomized controller trial. *Psychooncology* 2007; 16 (4): 277-86.

Kissane DW, Grabsch B, Smith GC et al. Cognitive-exential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2003; 12 (6): 532-46.

Lederberg MS, Holland JC. *Supportive Psychotherapy in Cancer Care: an Essential Ingredient of All Therapy*. In Watson M, Kissane DW., eds. *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Wiley-Blackwell; 2011: 3-14.

Mehnert A, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schultz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014; 32(31): 3540-6.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management. Dostopno na [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#distress](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#distress) (4.3.2008)

Psihološke krizne intervencije. Dostopno na <http://www.scribd.com/doc/51286884/psiholoske-krizne-intervencije#scribd> (27.1.2015)

Raingruber B. *The Effectiveness of Psychosocial Interventions with Cancer Patients: An Integrative Review of the Literature (2006–2011)*. *ISRN Nursing*. 2011; 1-28.

Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer*. 1999; 80(11): 1770-80.

Spira JL. *Group Therapies*. In Holland J, ed. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press; 1998: 701-16.

Thewes B, Brebach R, Dzikowska M, Rhodes P, Sharpe L, Butow P. Current approaches to managing fear of cancer recurrence; a descriptive survey of psychosocial and clinical health professionals. *Psychooncology*. 2013;22 (12): 2797 – 806.

Watson M, Kissane DW. *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Wiley-Blackwell; 2011.

# REHABILITACIJA IN KAKOVOST ŽIVLJENJA PRI ZDRAVLJENJU S TARČNIMI ZDRAVILI

Arijana Steblovnik, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.

UKC Maribor, Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk

arijana.steblovnik@ukc-mb.si

## IZVLEČEK

Ob napredku medicinske znanosti pri zdravljenju raka in uporabi tarčnega zdravljenja se življenjska doba bolnikov podaljšuje, ob čemer v ospredje stopa kakovost življenja bolnikov z rakom. Kako se bolnik spoprijema z boleznijo in zdravljenjem ter posledicami zdravljenja, je odvisno od bolezni same in njenega zdravljenja, od osebne in življenjske situacije bolnika in sociokulturnih dejavnikov. Posledice rakave bolezni in zdravljenja lahko vplivajo na kakovost življenja tudi po končanem zdravljenju. Pri doseganju čim boljše kakovosti življenja je pomemben celostni pristop – celostna rehabilitacija, ki je opredeljena kot proces, ki pomaga bolnikom doseči čim boljše telesno, socialno, psihološko in poklicno funkcioniranje, upoštevajoč omejitve, ki jih prinašata bolezen in zdravljenje.

**Gljučne besede:** rak, tarčno zdravljenje, psihosocialne posledice, celostni pristop

## UVOD

Ob medicinskem napredku zdravljenja raka, ki je pogosto dolgotrajno, kompleksno in vključuje različne pristope zdravljenja, je ob vprašanju »koliko« vedno bolj aktualno tudi vprašanje »kako« – ob vprašanju preživetja ima pomembno vlogo tudi vprašanje kakovosti življenja bolnikov in njihovih svojcev na vseh stopnjah zdravljenja in rehabilitacije. Zato je pomembno, da poznamo vpliv različnih vrst zdravljenja na kakovost življenja. To poznavanje je tudi osnova za celostni pristop k zdravljenju raka, katerega cilj je dosežati čim bolj optimalno telesno, psihosocialno in poklicno funkcioniranje, seveda upoštevajoč omejitve, ki jih prinašata bolezen in njeno zdravljenje.

## **Tarčno zdravljenje in kakovost življenja**

Za zdravljenje raka se v zadnjih letih uporabljajo t. i. tarčna zdravila, ki za razliko od kemoterapije delujejo zelo usmerjeno in nimajo toliko neželenih učinkov, ki so sicer značilni za kemoterapijo. Kakšna bo odzivnost bolnika na tovrstno zdravljenje, pa je odvisno od vsakega posameznika in njegovih lastnosti, kot so starost, psihično stanje, fizična pripravljenost, razširjenost bolezni in druge spremljajoče bolezni.

Več raziskav je proučevalo vpliv tarčnih zdravil na kakovost bolnikovega življenja. Na primer: Wagnerja in Lacoutureja (2007) je zanimal vpliv kožnih sprememb na telesno, čustveno, socialno in funkcijsko počutje bolnikov. V raziskavi sta zajela 20 bolnikov in 12 zdravstvenih delavcev, s katerimi sta opravila intervju. Raziskava je pokazala, da imajo kožne spremembe največji vpliv na telesno počutje bolnikov. Simptomi, kot so boleča, pekoča in razdražena koža, so vplivali na spanje in vsakodnevne aktivnosti. Bolniki so ocenili vpliv na socialnem področju kot zmeren, vendar se je med raziskavo izkazalo, da je ta vpliv prav tako zelo pomemben. Bolniki so poročali o opustitvi socialnih aktivnosti. Na čustvenem področju so izpostavili skrbi, frustracije, depresijo in skrb, da njihovo stanje kože razkriva, da trpijo za resno boleznijo.

Z namenom primerjave kakovosti življenja med zdravljenjem s kemoterapijo, tarčnimi zdravili ali kombiniranim zdravljenjem pa je bila izvedena raziskava, v katero so bile vključene bolnice z rakom dojke. Raziskava je ocenjevala kakovost življenja glede na psihični in telesni vidik. Izsledki raziskave so pokazali, da so bolnice slabše ocenjevale telesno kakovost življenja po zdravljenju (ne glede na vrsto zdravljenja) v primerjavi s kakovostjo življenja eno leto pred začetkom zdravljenja. Bolnice, ki so se zdravile s tarčnimi zdravili, pa so podajale višje ocene psihičnega vidika kakovosti življenja v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s kemoterapijo (Huang et al., 2013).

### **Dejavniki, ki vplivajo na spoprijemanje z boleznijo in neželenimi učinki zdravljenja**

Kako se bo bolnik spoprijemal z boleznijo in neželenimi učinki zdravljenja, je pogojeno z različnimi dejavniki, ki jih avtorji najpogosteje delijo v tri skupine: dejavnike, povezane z boleznijo in njenim zdravljenjem, dejavnike posameznikove osebnosti in aktualne življenjske situacije ter širše sociokulturne dejavnike (Grassi, Travado, 2008).



### **a) Dejavniki, povezani z boleznijo in njenim zdravljenjem**

V ospredju je vrsta onkološkega obolenja, stadij bolezni, razpoložljivo zdravljenje in potek zdravljenja, rehabilitacijske možnosti, telesne spremembe zaradi zdravljenja.

Več težav pri spoprijemanju z boleznijo imajo bolniki, ki imajo več telesnih simptomov bolezni; med njimi še posebej izstopa bolečina. Več raziskav je pokazalo večji distress pri bolnikih z napredovalo boleznijo. Med dejavniki bolezni in zdravljenja je pomemben tudi odnos med bolnikom in zdravstvenim osebjem; raziskave so namreč pokazale, da imajo bolniki več težav takrat, kadar ocenjujejo komunikacijo z zdravstvenim osebjem kot neučinkovito in nezadovoljivo (Lederberg, Massie, 1993).

### **b) Dejavniki, povezani z osebnostjo in življenjsko situacijo posameznika**

Proces spoprijemanja z boleznijo pomembno določajo tudi osebne in življenjske okoliščine bolnika; kdaj in v kakšno življenjsko situacijo je bolezen posegla. Pomembni so naslednji dejavniki: starost in z njo povezane razvojne naloge, vrednote posameznika, filozofska, duhovna in verska prepričanja, zaznavanje bolezni, običajni načini soočanja s stresom in razpoložljiva socialna podpora.

Raziskave so pokazale večjo stopnjo distresa pri mlajših bolnicah z rakom dojke (Avis et al., 2004); pri mlajših bolnicah se je pokazala večja obremenitev v skrbi za družino, večje spremembe v samopodobi ter spolnosti, več objektivnih težav zaradi menopavznih težav in neplodnosti. Raziskave kažejo na večjo stopnjo stresa tudi pri bolnicah, starejših od 65 let; poleg spoprijemanja z rakom dojke se namreč bolnice pri tej starosti velikokrat srečujejo tudi z drugimi izgubami v življenju, npr. z izgubo partnerja (Rowland, Massie, 1998). Proces soočanja z boleznijo pomembno določajo tudi posameznikov pogled na bolezen ter predhodne izkušnje z boleznijo. Način soočanja z rakom ter izražanje čustvene stiske se razlikujeta tudi glede na spol. Ob največjem stresu ženske želijo več pogovora o bolezni kot moški; želijo deliti svoja čustva in občutke v večji meri kot moški (Volkers, 1999).

Na soočanje z boleznijo pomembno vpliva tudi podpora partnerja in ostalih družinskih članov ter širša socialna podpora, ki jo ima bolnik med zdravljenjem (Rowland, 1998).

### **c) Sociokulturni dejavniki**

Na posameznikov proces spoprijemanja z boleznijo pomembno vplivajo tudi dejavniki širšega socialnega in kulturnega okolja. Pri tem so pomembne prevladujoče socialne predstave o bolezni, ki v večji ali manjši meri vplivajo na občutek stigmatiziranosti; raziskava pri nas je pokazala, da je bolezen rak še vedno v prvi vrsti povezana s predstavami o bolečinah, trpljenju in smrti (Škufca, 2003). Pomembni so tudi dejavniki zdravljenja, dostopnosti zdravljenja (Lederberg, massie, 1993). V to skupino dejavnikov sodijo tudi različni sistemi podpore, ki zmanjšujejo finančne posledice bolezni in zmanjšane zmožnosti zaposlitve po zaključenem zdravljenju (Rowland, 1998).

### **Celostna rehabilitacija**

Celostna rehabilitacija onkoloških bolnikov naj temelji na biopsihosocialnem pristopu in naj vključuje tudi poklicno rehabilitacijo. Ob vse bolj uspešnem onkološkem zdravljenju je ob daljšem preživetju pomembna tudi kakovost življenja, zato naj bo tudi rehabilitacija usmerjena v izboljšanje kakovosti življenja.

Celostna rehabilitacija je opredeljena kot proces, ki pomaga bolnikom doseči čim boljše telesno, socialno, psihološko in poklicno funkcioniranje, upoštevajoč omejitve, ki jih prinašata bolezen in zdravljenje (Škufca, 2009). Za učinkovito celostno rehabilitacijo mora biti zagotovljen celostni pristop, v katerem sodelujejo zdravniki različnih specialnosti, medicinske sestre, socialni delavci, klinični psihologi, delovni terapevti, fizioterapevti, logopedi, strokovnjaki za prehrano in drugi. Pristop celostne rehabilitacije pa naj bo usmerjen na individualne potrebe onkološkega bolnika. Ocenjujejo, da približno 50 % bolnikov z rakom potrebuje rehabilitacijo, ki je usmerjena k zmanjševanju posledic bolezni in neželenih učinkov zdravljenja raka, k spodbujanju bolnika k dejavnejšemu sodelovanju pri zdravljenju, h krepitvi bolnikovih sposobnosti in samozaupanja, k pomoči svojcem, da bi razumeli bolnikove potrebe, in k spreminjanju odnosa do rakavih bolezni v socialnem okolju (Bešić, 2009).

## **Psihosocialna rehabilitacija**

Psihološka podpora bolnikom z rakom se mora prilagajati njihovim potrebam in zajemati vse ukrepe, ki pomagajo pri spoprijemanju z boleznijo in njenim zdravljenjem. S psihološko podporo pripomoremo k učinkovitejšem soočanju s situacijo, k odgovornejšemu sodelovanju pri zdravljenju in okrevanju ter k ponovnemu samozaupanju, zato je pomembno, da je psihološka pomoč dostopna od trenutka, ko bolnik zve za diagnozo, med zdravljenjem, rehabilitacijo in nadaljevanjem zdravljenja ob ponovitvi bolezni, do paliativne oskrbe in žalovanja (Vickberg, 2001).

Psihosocialna rehabilitacija pa naj bo usmerjena predvsem na vzpostavljanje psihosocialnega ravnovesja ter prevzemanje želenih socialnih vlog v ožjem in širšem socialnem okolju, kakor tudi na ponovno vzpostavljanje samozaupanja.

Bolezen in zdravljenje pomembno posežeta v socialne odnose; tako v družinskem kot v širšem socialnem krogu pogosto velja, da se lahko tesni, pristični odnosi ob bolezni še poglobijo, medtem ko se lahko že prej prisotne težave ob bolezni stopnjujejo ter pripeljejo do oddaljevanja ali celo prekinitve partnerskih, prijateljskih in drugih odnosov.

Vendar pa travmatično doživljanje zdravljenja raka lahko predstavlja tudi priložnost za osebno rast in razvoj. Pozitivne spremembe se lahko izražajo na različne načine, denimo tako, da posameznik življenje na splošno bolj ceni, da vzpostavlja in vzdržuje globlje medosebne odnose, da se poveča posameznikov občutek osebne moči, da se spremenijo njegove prioritete ter da njegova eksistenca in duhovno življenje postane bolj bogato. Tadeschi in Calhoun (2004) sta te pozitivne spremembe v življenjskem nazoru in osebni rasti poimenovala »posttravmatska rast«.

## **Poklicna rehabilitacija**

V Evropi za rakom letno zbolijo 3,2 milijona ljudi, okrog 50 % bolnikov je delovno aktivnih, približno 62 % pa se jih na delo vrne eno do dve leti po postavljeni diagnozi (Duijts et al., 2014). Prav zaradi tega je pomemben del celostne rehabilitacije bolnikov, ki so v aktivnem delovnem življenjskem obdobju, tudi poklicna rehabilitacija. V primerjavi skupin bolnikov z različnimi lokalizacijami raka sodijo bolnice z rakom dojke ali ginekološkim

rakom v tisto skupino, v kateri je dve leti po diagnozi največji odstotek bolnikov ponovno delovno aktivnih (Roelen et al., 2011).

Vrnitev v delovno okolje po dolgotrajni odsotnosti zaradi zdravljenja zagotavlja bolnikom finančno varnost, s tem pa tudi eksistenčno varnost. Mnogim predstavlja poklicna vloga pomemben del lastne identitete, zagotavlja ohranjanje odnosov, ob vsem tem pa izboljša kakovost življenja. Bolniki vrnitev na delo dojemajo tudi kot »simbol okrevanja in normalizacije življenja« (Duijts et al., 2014).

Ponovno vključevanje v delovni proces pa je odvisno tako od telesnih, čustvenih in kognitivnih posledic bolezni in njenega zdravljenja, kot tudi od dejavnikov delovnega in širšega socialnega okolja. Pri vračanju na delo bolniki najpogosteje tožijo za povečano utrudljivostjo in zmanjšano delovno učinkovitostjo, pogoste so kognitivne težave (težave s pozornostjo in koncentracijo, spominske težave oziroma težave z učenjem novih stvari, težave z odločanjem, zmanjšana mentalna fleksibilnost), depresivnost in anksioznost (Spelten, et al., 2013).

Več težav pri vračanju na delovno mesto imajo bolniki z več telesnimi težavami, z večjim obsegom operacije in bolniki po zdravljenju s kemoterapijo; prav tako imajo več težav bolniki, ki opravljajo fizično delo in imajo nižjo izobrazbo. Pomemben dejavnik pri vračanju v delovno okolje je tudi nespodbudno in manj fleksibilno delovno okolje, neželene spremembe na delovnem mestu in pri delovni odgovornosti ter negativne reakcije sodelavcev in nadrejenih (Mehnert, 2011). Pomembno je, da se bolniki postopno vračajo na delovno mesto toliko rehabilitirani, da lahko dosežajo zahtevano in pričakovano delovno učinkovitost, pri čemer je za zagotavljanje slednjega treba prilagoditi delovne pogoje.

## **ZAKLJUČEK**

Z uporabo novih zdravil se bolezen rak vse bolj spreminja v kronično bolezen, s čimer podaljšujemo življenje bolnikov z rakom. Ob vse bolj uspešnem zdravljenju naj bo celostna rehabilitacija proces, ki pomaga bolnikom doseči čim boljše telesno, socialno, psihološko in poklicno funkcioniranje, upoštevajoč omejitve, ki jih prinašata bolezen in zdravljenje. Ob poudarku na kakovosti bolnikovega življenja naj se celostna rehabilitacije prične že med zdravljenjem, naj bo individualno prilagojena in naj se nadaljuje tudi po zaključku zdravljenja.

## LITERATURA

Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial Problems Among Younger Women With Breast Cancer. *Psycho-Oncology*, 2004; 13(5):295-08.

Bešić N. Bodočnost onkologije in rehabilitacije onkoloških bolnikov. *Rehabilitacija*. 2009;8(1):77-81.

De Boer AG. The European Network cancer and Work (CANWON). *Psychooncology* 2013;4-15.

Duijts SFA, Egmond M, Spelten E, Muijen P, Anema JR, der Beek A. Physical and psychosocial problems in cancer survivors beyond return to work: a systematic review. *Psychooncology*. 2014; 23:481- 92.

Grassi L, Travado L. The role of psychosocial oncology in cancer care. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M, eds. *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Ljubljana: Institut za varovanje zdravja RS; 2008; 209–29.

Huang SM, Tai CJ, Lin KC, Tseng LM, Chien LY. A comparative study of symptoms and quality of life among patients with breast cancer receiving target, chemotherapy, or combined therapy. *Cancer Nurs*. 2013 Jul-Aug; 36(4):317-25. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047797> (8.2.2015)

Lederberg MS, Massie MJ. Psychosocial and Ethical Issues in the Care of Cancer Patients. In: DeVitta S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippicott Company; 1993:2448-64.

Mehner A, de Boer A, Feuerstein M. Employment Challenges for Cancer Survivors. *Cancer* 2013; 119(11):2151-59.

Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crti Rev Oncol Hematol* 2011; 77:109-130.

Roelen CA, Koopmans PC, Groothoof JW, van der Klink JJ, Bultmann U. Sickness absence and full return to work after cancer: 2-year follow up register data for different cancer sites. *Psycho-oncology* 2011;20:101–6.

Rowland, JH: *Psychological Factors and Adaptation: Intrapersonal Resources: Coping*. In Holland JC, ed. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press; 1998: 44-57.

Schnoll RA, Harlow LL, Stolbach LL, Brandt UA. *Structural Model of the Relationship among Stage of Disease, Age, Coping and Psychological Adjustment in Women with Breast Cancer*. *Psycho-Oncology*, 1998; 7(2),69-77.

Spelten ER, Spranger MAJ, Verbeek J. *Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review*. *Psychooncology* 2002;11:124–31.

Škufca Smrdel AC. *Socialne predstave o raku*. *Psihološka obzorja*, 2003;12(3),131-38.

Škufca Smrdel AC. *Celostna rehabilitacija po končanem zdravljenju*: In: Novakovič S, Hočevar M, Jezeršek Novakovič B, Strojjan P, Žgajnar J, eds. *Onkologija*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009:199-01.

Tadeschi RG, Calhoun LG. *Posttraumatic growth: Conceptual Foundations and empirical evidence*: *Psychological Inquiry*. 2014;15(1):1-18.

Vickberg SMJ. *Fears About Breast Cancer Recurrence*. *Cancer Practice* 2001;9:237–43.

Volkers N. *In Coping With Cancer, Gender Matters*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999; 91(20):1712–14.

Wagner LI, Lacouture ME. *Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist perspective*. *Oncology*.2007;volume 21, suppl.5:34-6.

# OKUŽBE PRI BOLNIKI, KI PREJEMAJO TARČNA ZDRAVILA

Nataša Gorenc, dipl. m. s., Snežana Umičević, dipl. m. s

Onkološki inštitut Ljubljana, Ambulantna kemoterapija, dnevna bolnišnica,  
Enota za intenzivno terapijo

ngorenc@onko-i.si, sumicevic@onko-i.si

## IZVLEČEK

Bolniki, ki prejemajo tarčna zdravila, so pogosto imunsko oslabljeni zaradi osnovne bolezni in zdravljenja z zdravili, zato se pri njih pogosteje pojavijo okužbe. Okužbe so različne in zdravstvena nega ima pomembno vlogo pri njihovem prepoznavanju in lajšanju znakov. Bolnik, ki ima simptome in znake vnetja, mora biti seznanjen, kako ob tem pravilno ukrepati.

**Ključne besede:** neželeni učinki, dejavniki tveganja, bolnišnične okužbe, znaki okužb

## UVOD

Tarčna zdravila so tista zdravila, ki delujejo na določeno tarčo v celici. To so najpogosteje celice tumorja ali ožilja, ki tumor oskrbuje. V onkologiji danes uporabljamo številna kombinirana zdravljenja, pri katerih bolniki tarčna zdravila prejemajo v kombinaciji s kemoterapijo, radioterapijo in hormonskim zdravljenjem. Kombinirano zdravljenje ima boljši protitumorni učinek in zmanjšuje odpornost rakavih celic proti zdravilom. Zaradi svojega ciljnega delovanja tarčna zdravila nimajo veliko neželenih učinkov. Ti so povezani s širšo skupino, ki ji zdravilo pripada. Med pogostimi neželenimi učinki so okužbe. Okužbe so pri onkoloških bolnikih pogostejše tudi zaradi same osnovne bolezni, pridruženih bolezni (kardiovaskularne bolezni, bolezni jeter, ledvic itd.) in zdravljenja z zdravili, ki lahko vplivajo tudi na imunski sistem (citostatiki, glukokortikoidi itd.). Raziskave kažejo, da bolniki, zdravljeni s tarčnimi zdravili, pogosteje zbolevaro za oportunističnimi

okužbami. Oportunistične okužbe so priložnostne okužbe pri bolnikih, ki imajo dolgotrajno znižano odpornost, in jih povzročajo mikroorganizmi, ki so v normalnih razmerah koristni. Tveganje za nastanek okužbe predstavlja predvsem zmanjšana sposobnost kostnega mozga za izdelavo krvnih celic, predvsem levkocitov. Tarčna zdravila niso v uporabi samo v onkologiji, temveč tudi v drugih dejavnostih v zdravstvu.

## POVEZANOST OKUŽB S TARČNIMI ZDRAVILI

Okužbe, ki se pojavljajo pri bolnikih, ki prejemajo tarčna zdravila, so lahko bakterijske, virusne ali glivične. Okužbe so najrazličnejše in tveganje za nastanek okužbe se poveča, če bolnik istočasno prejema zdravila, ki slabijo imunski sistem (citostatiki, glukokortikoidi, zaviralci kalcinevrina...). Kombinacije bioloških zdravil z omenjenimi učinkovinami ali z drugimi biološkimi zdravili še dodatno povečujejo nevarnost za okužbe (Mola, Balsa, 2009).

Spodnja tabela prikazuje nevarnost za nastanek okužbe pri določenem tarčnem zdravilu (Tabela 1). Biološka zdravila, ki so odobrena v Sloveniji, so označena z \*.

*Tabela 1: Nevarnost za nastanek okužbe pri določenem tarčnem zdravilu (Tomažič, 2010)*

<b>POVEČANA NEVARNOST:</b> metaanalize in randomizirane klinične raziskave, ki kažejo na veliko nevarnost (nekatera onkološka biološka zdravila samo ob sočasni uporabi citostatikov)	
adalimumab (Humira®)* nfliksimumab (Remicade®)* etanercept (Enbrel®)* golimumab (Simponi®)* certolizumab pegol (Cimzia®) tocilizumab (RoActemra®)* anakinra (Kineret®)* abatacept (Orencia®) rilonacept (Arcalyst®) alemtuzumab (MacCampath®)*	rituksimab (Mabthera®)* 90Y-ibritumomab tiuksetan (Zevalin®)* 131I-tositumomab (Bexxar®) gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) bevacizumab (Avastin®)* cetuksimab (Erbix®)* panitumumab (Vectibix®)* trastuzumab (Herceptin®)* natalizumab (Tysabri®)*
<b>VERJETNA NEVARNOST:</b> randomizirane klinične raziskave in postmarketinške raziskave, ki kažejo ali nakazujejo nevarnost	
alefacept (Amevive®) basiliximab (Simulect®)* muromonab (Orthoclone-OKT3®)*	
<b>MOŽNA NEVARNOST:</b> klinični primeri in nakazana nevarnost, vendar rezultati večjih randomiziranih raziskav niso enoznačni	



ustekinumab (Stelara®)* abciksimab (Reopro®)* omalizumab (Xolair®)* palivizumab (Synagis®)
<b>NI NEVARNOSTI</b>
arcitumomab (Cea-Scan®) fanolesomab (NeuroSpec®) capromab pendetide (Prostascint®) 99mTc-nofetumomab merpentan (Verluma®)

## POJAV OKUŽB GLEDE NA VRSTO TARČNEGA ZDRAVILA

Okužbe se razlikujejo glede na to, katero zdravilo bolnik prejme. Pri vseh tarčnih zdravilih velja, da mora bolnik takoj obiskati zdravnika, če se pojavijo znaki okužbe, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v sklepih in mišicah, kašelj, boleče grlo, pekoče odvajanje urina, sprememba blata, utrujenost, brezvoljnost, vnetne spremembe na koži in/ali sluznicah, glavobol.

- **Zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa**

Zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF  $\alpha$ ) imajo osrednjo vlogo pri vnetnem odzivu na okužbo (aktivacija imunskih celic, spodbujanje tvorbe drugih citokinov in kemokinov, neposredno citotoksično delovanje na različne celice, tvorba granulomov). Zaviralci TNF  $\alpha$  podvojijo nevarnost za hude bakterijske in glivične okužbe, še posebno, kadar so odmerki večji od priporočenih. Največja nevarnost so granulomatozne okužbe, posebno tuberkuloza. Pred uvedbo zaviralca TNF  $\alpha$  je treba izključiti aktivno in latentno tuberkulozo, med zdravljenjem pa spremljati morebiten razvoj tuberkuloze. Pri tovrstnih zdravilih pogosto pride tudi do okužbe kože in mehkih tkiv. Občasno se pojavlja tudi reaktivacija hepatitisa B, vendar zaščita ni priporočljiva. Zaviralcev TNF  $\alpha$  ne smemo uporabljati pri bolnikih z aktivno okužbo, pri bolnikih s kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami pa je potrebna previdnost (Bongartz et al., 2006).

V Sloveniji so odobreni štiri zaviralci TNF  $\alpha$ , ki predstavljajo podobno nevarnost za okužbe in jih uporabljamo za zdravljenje revmatskih bolezni ter nekaterih gastroenteroloških in dermatoloških bolezni (Tomažič, 2010):

- **adalimumab (Humira®)\***

Indikacije: revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriazni artritis, Crohnova bolezen.

Nevarnost za infekcijske bolezni je povečana, posebno za granulomatozne bolezni, kot je tuberkuloza, za nevarne bakterijske pljučnice, kandidozo, okužbe z virusom citomegalije (CMV), toksoplazmozo in nokardiozo (Furs et al., 2003).

- **infliksimab (Remicade®)\***

Indikacije: revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriazni artritis, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis.

Večja je nevarnost granulomatoznih okužb, posebno tuberkuloze, okužb z netuberkuloznimi mikobakterijami, *Candida* spp., *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia* spp., *Salmonella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Brucella* spp., *Bartonella* spp., *Leishmania donovani*, CMV in okužb z endemičnimi glivami (St. Clair et al., 2004).

- **etanercept (Enbrel®)\***

Indikacije: revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriazni artritis, luskavica s plaki.

Prve raziskave niso ugotovile povečane nevarnosti za infekcijske bolezni v primerjavi s placebom, pozneje pa so opazili povečano pojavnost oportunističnih okužb, kot so tuberkuloza, netuberkulozne mikobakterioze, listerioza, kandidoza, aspergiloza, kriptokokoza, nokardioza in salmoneloza (Schneeweiss et al., 2007).

- **golimumab (Simponi®)\***

Indikacije: revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis.

Podobno kot pri drugih zaviralcih TNF  $\alpha$  je povečana nevarnost za infekcijske bolezni (Kremer et al., 2010).

- **Protitelesa proti antigenom na limfocitih:**

- **alemtuzumab (MacCampath®)\* – anti-CD52**

Indikacije: B-celična kronična limfatična levkemija, T-celična prolimfocitna levkemija, ne-Hodgkinov limfom, presaditev krvotvornih matičnih celic, bolezen presadka proti gostitelju (angl. graft versus host disease, GVHD). Povzroča hudo in dolgotrajno limfopenijo, zato je potrebna zaščita pred okužbami s *Pneumocystis jiroveci* (trimetoprim-sulfametoksazol) in virusi družine herpes, posebno CMV (citomegalovirus) in HSV (valganciklovir), ki mora trajati dva do šest mesecev po zaključku zdravljenja ali do porasta koncentracije limfocitov CD4 na več kot 200 celic/mm (Belknap et al., 2005).

Posebno pozornost je treba nameniti tudi virusu hepatitisa B (HBV). Pri presejalnem testiranju na okužbo s HBV je treba napraviti testiranje na HBsAg, anti-HBs in anti-HBc. Pri HBsAg-pozitivnih osebah je, ne glede na viremijo (HBV DNA), potrebna zaščita z lamivudinom (pri kratkotrajni imunosupresiji ali pri majhni viremiji) ali z entekavirom (pri dolgotrajnejši imunosupresiji ali veliki viremiji). Zaščita je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo samo protitelesa anti-HBc. Pri zdravljenju z alemtuzumabom lahko pričakujemo večjo pojavnost bakteriemij, pljučnic, meningitisa, okužb z virusi CMV, VZV, HSV, pnevmocističnih pnevmonij, progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), toksoplazmoze, kriptokokoze, akantamebiaze in invazivnih glivičnih okužb (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Scedosporium*), virusnih okužb (virus BK, parvovirus, adenovirus), kandidoze, okužb z mikobakterijami in z *Rhodococcus* spp. (Martin et al., 2006).

- **rituksimab (Mabthera®)\* – anti-CD20**

Indikacije: ne-Hodgkinov limfom, B-celična kronična limfatična levkemija, revmatoidni artritis.

Povzroči zmanjšanje koncentracije limfocitov B (rakavih in normalnih) za obdobje od 2 do 6 mesecev. Rezultati raziskav glede pogostejših bakterijskih okužb so si nasprotujoči. Pride pa lahko do izbruha hepatitisa C in še posebej do reaktivacije hepatitisa B. Pri presejalnem testiranju na okužbo z virusom hepatitisa B je treba napraviti: HBsAg, anti-HBs in anti-HBc. Pri HBsAg-pozitivnih osebah je, ne glede na viremijo (HBV DNA), potrebna

zaščita z lamivudinom (pri kratkotrajni imunosupresiji ali pri majhni viremiji) ali z entekavirom (pri dolgotrajnejši imunosupresiji ali veliki viremiji). Pri hematoonkoloških bolnikih in pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic je potrebna zaščita tudi, kadar so prisotna samo protitelesa anti-HBc. Kadar rakavo bolezen zdravimo z rituksimabom, lahko (redko) pride do priložnostnih okužb z virusom JC (PML), s parvovirusom ter z virusi CMV, HSV in VZV. Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa do tovrstnih okužb praviloma ne pride. Večja nevarnost za razvoj PML je pri bolnikih, ki poleg rituksimaba prejemajo še citostatike, pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic in pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (Carson et al., 2009).

Pojavi se lahko dolgotrajno znižana odpornost s priložnostno okužbo (oportunistično). Takrat je bolnik hospitaliziran, zdravstveni delavci pa skušajo preprečevati okužbe. Zdravstveni delavec pri svojem delu upošteva načela higijene rok. Pri takšnem bolniku se izogibamo nepotrebnim invazivnim posegom, uporabljamo aseptične tehnike pri invazivnih posegih, dnevno izvajamo nadzor nad vbodnimi mesti, če jih bolnik ima (katetri, dreni). Takšnim bolnikom svetujemo tudi omejitev obiskov.

**- 90Y-ibritumomab-tiuksetan (Zevalin®)\* – anti-CD20**

Indikacija: ne-Hodgkinov limfom. Zaradi razvoja pancitopenij je večja pojavnost infekcijskih bolezni. Pogoste so okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil, gastroenterokolitis in pljučnice. Redkeje se pojavljajo sepsa, celulitis, empiem, osteomielitis, perikarditis in virusni hepatitis (Emmanouilides, 2007).

**• Protitelesa proti žilnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku (preprečevanje angiogeneze):**

**- bevacizumab (Avastin®)\* – deluje proti žilnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku**

Indikacije: kolorektalni rak, rak dojke, nedrobnocelični pljučni rak, rak ledvic. Nevarnost za okužbe je povečana pri sočasnem zdravljenju s citostatiki, ko pogosto pride do hude nevtropenije. Lahko pride do vročinskega stanja ob nevtropeniji (febrilna nevtropenija), sepse, pnevmonitisa. Obstaja tudi nevarnost predrtja črevesja z možnostjo nastanka abscesa (Miller, 2007).

Bolniku je treba pred pričetkom zdravljenja povedati, da ob morebitnem pojavu bolečin v trebuhu, nenadne in hude napihnenosti trebuha ter krvavega blata in/ali krčev takoj poišče pomoč pri osebнем zdravniku ali v dežurni službi v njegovem kraju. Prav tako mora obiskati zdravnika, če se pojavi povišana telesna temperatura nad 38 °C in/ali ob pojavu ostalih znakov okužbe.

Če ima bolnik rano in se slabo celi, je lahko vzrok za to tarčno zdravilo in ne okužba. Zato je pomembno, da z zdravljenjem začnemo šele 28 dni po operaciji in ga prekinemo vsaj 6 tednov pred načrtovanim operativnim posegom oziroma drugače, če tako presodi zdravnik onkolog.

- **Protitelesa proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik**
- **cetuksimab (Erbix<sup>®</sup>)\* – proti EGFR1**

Indikacije: kolorektalni rak, rak glave in vratu.

Do okužb pride zaradi toksičnega delovanja zdravila na kožo, kjer se lahko pojavijo aknam podobne spremembe in paronihije, ki jih povzroči bakterija *Staphylococcus aureus*, s posledičnim abscesom in sepsom (Boucher, 2002).

Bolniku je treba pred pričetkom zdravljenja povedati, da se lahko pojavijo aknam podobne spremembe na koži. Včasih se ti izpuščaji ognjijo in/ali postanejo srbeči. Če se izpuščaji pojavijo, jih bolnik ne sme iztiskati. Bolniku svetujemo, da se tušira na hitro in ne s prevročo vodo. Kožo naj si osuši z mehko brisačo ter naj se ne izpostavlja soncu. Za izpuščaje na koži lahko uporablja kremo z dodatkom vitamina K (Ocvirk, Reberšek, 2008).

Pojavijo se lahko tudi vnetja obnohtja. Bolnik naj pozorno neguje kožo okoli nohtov na rokah in nogah in naj se ob težavah obrne na osebnega zdravnika ter obvesti lečečega onkologa.

Pojavijo se lahko afte v ustih, zato naj bolnik skrbno izvaja ustno nego z mehko zobno ščetko in nepekočo zobno pasto ter izpira usta z žajbljevim ali kamiličnim čajem, slano vodo ali blago antiseptično raztopino, ki ne vsebuje alkohola. Če se afte pojavijo kljub preventivnim ukrepom, naj se bolnik obrne na zdravnika.

- **panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>)\* – proti EGFR1**

Indikacija: kolorektalni rak.

Okužbe so podobne kot pri cetuksimabu in so navadno blage (Salvana, Salata, 2009).

- **trastuzumab (Herceptin®)\* – proti EGFR2**

Indikacija: rak dojk.

Okužbe, najpogosteje zgornjih dihal in sečil, so na splošno blage. Ni opisov oportunističnih okužb. Pri sočasni uporabi z nekaterimi citostatiki (npr. paklitaksel) je povečana nevarnost okužbe in vročinskih stanj ob nevtropeniji (Salvana, Salata, 2009).

• **Monoklonska protitelesa**

- **ipilimumab (Yervoy®)\***

Indikacija: metastatski maligni melanom.

Neželeni učinki so podobni kot pri cetuksimabu. Lahko se pojavijo aknam podobne spremembe na koži in/ali afte v ustih. Navodila bolniku so enaka kot pri zdravlju cetuksimab. Pojavi se lahko tudi vnetje črevesa/kolitis. Ob bolečinah v trebuhu, driski, visoki telesni temperaturi ali krvi v blatu mora bolnik takoj poiskati pomoč pri osebnem zdravniku ali dežurni službi v svojem kraju.

- **denosumab (Xgeva®)\***

Indikacija: za preprečevanje zlomov ali drugih skeletnih sprememb, povezanih s čvrstim tumorjem, ki se je razširil na kosti.

Pri zdravlju so okužbe redke, lahko pa se pojavijo afte v ustih in bolnik mora izvajati ukrepe za njihovo preprečevanje.

• **Zaviralci tirozinkinaznih receptorjev**

- **erlotinib (Tarceva®)\***

Indikacije: nedrobnocelični rak pljuč ob progresu po kemoterapiji, rak trebušne slinavke

- **gefitinib (Iressa®)\***

Indikacije: lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični pljučni rak z aktivacijskimi mutacijami EGFR-TK.

- **lapatinib (Tyverb®)\***

Indikacije: metastatski HER2-pozitiven rak dojk v kombinaciji s kapecitabinom ali hormonsko terapijo (aromatazni inhibitor) ali trastuzumabom.

- **sunitinib (Sutent®)\***

Indikacije: metastatski rak ledvic in gastrointestinalni stromalni tumor.

Pri zdravlilu Sutent® se lahko pojavi počasnejše celjenje ran, kar pa ni znak okužbe, ampak je posledica mehanizma delovanja zdravila.

- **sorafenib (Nexavar®)\***

Indikacija: metastatski rak ledvic.

- **everolimus (Afinitor®)\***

Indikacije: metastatski rak ledvic, metastatski rak trebušne slinavke in metastatski rak dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

- **pazopanib (Votrient®)\***

Indikacija: metastatski rak ledvic.

- **temsirolimus (Torisel®)\***

Indikacija: metastatski rak ledvic.

- **imatinib (Glivec®)\***

Indikacije: gastrointestinalni stromalni tumor, kronična mieloična levkemija, akutna limfatična levkemija.

Pri vseh zdravilih iz skupine zaviralcev tirozinkinaznih receptorjev se lahko pojavijo zelo podobne okužbe. Pojavijo se lahko afte v ustih, izpuščaji na koži, ki so podobni aknam, driska ter s časom zdravljenja tudi zmanjšana sposobnost kostnega mozga za izdelavo krvnih celic/mielosupresija. Zato lahko pride do pojava okužb. Ob pojavu znakov okužb mora bolnik obiskati osebnega zdravnika ali dežurno službo v svojem kraju.

Vsi ukrepi za preprečevanje okužb v bolnišnici so pomembni, saj so bolniki z rakom še posebej ogroženi in dovzetni za okužbe. Zato je nujno in zelo pomembno zdravstvenovzgojno delo z bolniki pred pričetkom zdravljenja s tarčnimi zdravili. Pomembno je, da tudi bolnik pozna ukrepe, s katerimi lahko prepreči okužbo ter prepozna znake okužbe, da pravočasno obišče zdravnika. Ob temperaturi nad 38 °C in drugih znakih okužbe (mrzlica, bolečine v sklepih, mišicah, kašelj, boleče grlo, pekoče odvajanje urina, sprememba blata, utrujenost, brezvoljnost, vnetne spremembe na koži in/ali sluznicah, glavobol) mora bolnik poiskati strokovno pomoč, da se zdravnik odloči, ali je treba prekiniti zdravljenje s tarčnimi zdravili.

Pri nevarnih nalezljivih boleznih najprej pomislimo, da ukinemo biološko zdravilo. To ni vedno mogoče, še posebno, ko je treba zaplet okužbe zdraviti dolgotrajno. Biološka zdravila, posebno monoklonska protitelesa, imajo pogosto zelo dolge razpolovne dobe in je zato obdobje od ukinitve učinkovine do imunske obnove zelo dolgo (lahko do 12 mesecev). Včasih pa ukinitev biološkega zdravila, ki ima kratko razpolovno dobo, lahko privede do paradoksalnega poslabšanja infekcijske bolezni zaradi razvoja vnetnega sindroma imunske obnove (angl. immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS), ki tudi ogroža bolnika. Zaradi hitre obnove imunskih odzivov pride do izbruha prikritih (okultnih) priložnostnih (oportunističnih) okužb, zaradi motenj v delovanju imunskega sistema pa lahko pride do spremenjenih in nenavadnih kliničnih potekov že prisotnih priložnostnih okužb (Belknap et al., 2005).

Tudi cepljenje proti nalezljivim boleznim pri bolnikih, ki prejemajo biološka zdravila, zmanjša verjetnost pojava okužb, čeprav pričakujemo, da je zaradi okrnjenega imunskega sistema odziv na cepljenje zmanjšan. Praviloma bolnika cepimo samo z mrtvimi cepivi. Živa, oslABLjena cepiva lahko pri



tovrstnih bolnikih izzovejo okužbe, ki jih povzroči cepilni sev. Pomembno je tudi, da se proti nekaterim nalezljivim boleznim (npr. gripa, norice) cepijo tudi osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom (svojci, medicinsko osebje) (Pretnar, Zakotnik, 2010).

Ker bolnik, ki prejema tarčna zdravila, pogosto obišče zdravstvene ustanove in je lahko tudi hospitaliziran, se pri njem lahko pojavi bolnišnična okužba.

Bolnišnične okužbe se pojavljajo povsod, kjer poteka zdravstvena dejavnost, najpogostejše pa so v bolnišnicah. Izraz bolnišnične okužbe se je pri nas uporabljajal vrsto let, v zadnjem času pa se vse bolj uporablja in uveljavlja izraz okužbe, povezane z zdravstvom, ali pa okužbe, povezane z zdravstvenim sistemom (Kotnik Kevorkijan, Klasinc, 2009).

Bolnišnične okužbe predstavljajo najpogostejši zaplet zdravljenja, podaljšujejo zdravljenje v ustanovi in s tem zvišujejo strošek zdravljenja. Obsegajo bolezni, ki jih bolnik pridobi kot posledico diagnostičnih, terapevtskih, negovalnih in drugih postopkov med zdravljenjem osnovne bolezni (Vidmar Globovnik, 2011).

Bolnišnične okužbe so kazalec kakovosti dela zdravstvenih delavcev. Preprečevanje širjenja bolnišničnih okužb je ena izmed temeljnih skrbi zdravstvenih delavcev, ki nudijo zdravstveno oskrbo, prav tako pa morajo tudi vse zdravstvene organizacije prevzemati aktivno vlogo pri organiziranju dejavnosti za zmanjševanje prenosa bolnišničnih okužb. Čeprav je skoraj nemogoče v celoti izkoreniniti pojav bolnišničnih okužb, pa lahko z doslednim upoštevanjem in izvajanjem ukrepov, ki jih sprejme posamezna zdravstvena ustanova, preprečimo oziroma zmanjšamo število bolnišničnih okužb, saj so bolniki, ki prejemajo tarčna zdravila, pogosto v kombinaciji še z drugimi zdravili, še bolj dovzetni za prenos bolnišničnih okužb.

## **ZAKLJUČEK**

Okužbe, ki se pojavljajo pri zdravljenju s tarčnimi zdravili, sodijo med pogoste neželene učinke. Bolnik, ki se bo zdravil s tarčnimi zdravili, mora biti pripravljen na zdravljenje in seznanjen z neželenimi učinki in ukrepi. Medicinska sestra ima pri zdravstvenovzgojnem delu ključno nalogo in je pogosto vez med bolnikom in zdravnikom. Pri znakih okužbe ima zdravstvena nega vlogo predvsem pri lajšanju simptomov in znakov okužbe ter preprečevanju širjenja okužbe.

Zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri obravnavi bolnika, ki prejema tarčna zdravila, morajo med zdravljenjem in ob pojavu okužbe sodelovati. Zapleti zaradi okužb se lahko pojavijo tudi pozno po prenehanju prejemanja tarčnih zdravil, ker imajo lahko tarčna zdravila dolgo razpolovno dobo.

## LITERATURA

*Belknap R, Reves R, Burman W. Immune reconstitution to Mycobacterium tuberculosis after discontinuing infliximab. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 1057-8.*

*Bongartz T, Sutton A. J, Sweeting M. J, Buchan I, Matteson E. L, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006; 296: 2275-85.*

*Boucher K. W, Davidson K, Mirakhor B, Goldberg J, Heymann W. R. Paronychia induced by cetuximab, an antiepidermal growth factor receptor antibody. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 632-3.*

*Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab and efalizumab: Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Lancet Oncol 2009; 10: 816-24.*

*Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin lymphoma: historical perspective and current status. J Clin Exp Hematop 2007; 47: 43-60.*

*Furs D. E, Schiff M. H, Fleischmann R. M, Strand V, Birbara C. A, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003; 30: 2563-71.*

*Kotnik Kevorkijan B, Klasinc M. Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb. In: Reberšek Gorišek J, Saletinger R. Bedjaničev simpozij - Infektologija nekoč, danes, jutri. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2009.*

Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-TNF $\alpha$  antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: 48 week efficacy and safety results of a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 917-28.

Martin S. I, Marty F. M, Fiumara K, Treon S. P, Gribben J. G, Baden L. R. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 16-24.

Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez E. A, idr. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 375: 2666-76.

Mola E. M, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 183-99.

Ocvirk J, Reberšek M. Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 crème. *Radiol Oncol* 2008; 42(4): 215-24.

Pretnar J, Zakotnik B. Smernice za cepljenje bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 320-2.

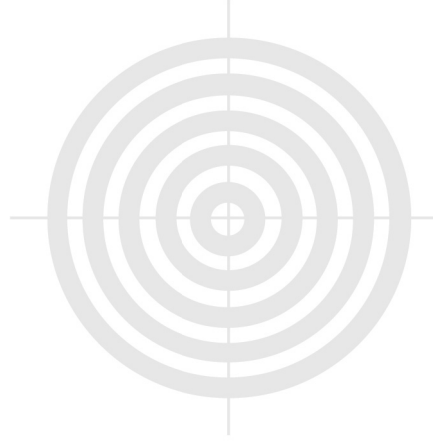
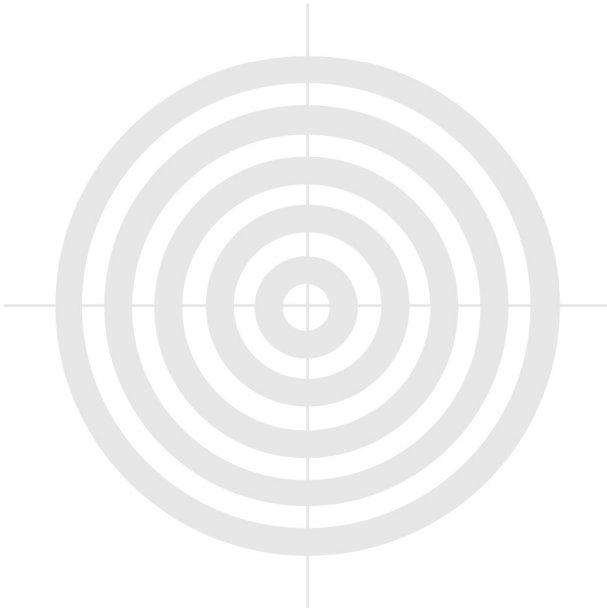
Salvana E. M. T, Salata R. A. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 274-90.

Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt M. E, Katz J. N, Avorn J, Sax P. E, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754-64.

St. Clair E. W, Van der Heijde D. M, Smolen J. S, Maini R. N, Bathon J. M, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.

Tomažič J. Biološka zdravila in okužbe. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 726-34

Vidmar Globovnik A. Higienizacija rok. In: Ljubic A. Infekcijske bolezni v pediatriji. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babc in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pediatriji; 2011.



# UPORABA TARČNIH ZDRAVIL V REVMATOLOGIJI

Marta Zorko, viš. med. ses.

UKC Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za revmatologijo

marta.zorko@kclj.si

## IZVLEČEK

Namen prispevka je predstavitev sodobnega zdravljenja v revmatologiji in tarčnih zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni, ki so dostopna pri nas.

Revmatologija je veja interne medicine, ki obravnava številne bolezni, ki so jim skupne težave z gibali, lahko pa prizadenejo še druga tkiva in tudi življenjsko pomembne organe. Vzrokov za nastanek večine revmatičnih bolezni še ne poznamo.

V zadnjem desetletju se je zdravljenje številnih revmatičnih bolezni bistveno spremenilo, predvsem zaradi uporabe tarčnih zdravil.

V prispevku je opisana vloga medicinske sestre pred zdravljenjem s tarčnimi zdravili in med njim. Poudarjen je pomen zdravstvene vzgoje pred začetkom zdravljenja, kajti le poučen bolnik bo aktivno sodeloval pri zdravljenju. Vsak bolnik z vnetno revmatično boleznijo mora vedeti, da nezdravljena bolezen lahko postopoma pripelje do trajnih okvar sklepov in s tem poslabšanja kakovosti življenja. Okvare sklepov so lahko tako hude, da ga ovirajo pri vsakodnevni opravih, kot je izvajanje osebne higiene, priprava hrane ali vstajanje iz postelje.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, zdravljenje, revmatične bolezni, vloga medicinske sestre, zdravstvena vzgoja

## UVOD

Revmatične bolezni so številne in jih razvrščamo na vnetne revmatične bolezni, s kristali povzročene artritise, artrozo, zunajsklepni revmatizem, okužbe sklepov in hrbtenice ter sistemske bolezni vezivnega tkiva in idiopatične vaskulitise.

Večina revmatičnih bolezni so kronična avtoimunska stanja, ki lahko brez ustreznega zdravljenja vodijo v nepopravljive okvare. Njihov potek je nepredvidljiv, pogosto je prisotna sistemska prizadetost več organov ali organskih sistemov. Njihovo zdravljenje je pogosto dolgotrajno, zato je zelo pomembno, da bolezen pravočasno odkrijemo in pričnemo intenzivno zdraviti že v zgodnji fazi. Nezdravljene vnetne revmatične bolezni lahko vodijo v invalidnost.

Za zdravljenje revmatičnih bolezni uporabljamo več vrst zdravil. Zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov ublažijo simptome, vendar ne vplivajo na potek bolezni. Druga skupina zdravil so glukokortikoidi, ki so močna protivnetna zdravila in deloma spremenijo potek bolezni. Počasi delujoča imunomodulirajoča zdravila dolgoročno upočasnijo napredovanje bolezni, vendar njihov učinek včasih ni zadosten. V zadnjih letih so v uporabi tarčna zdravila, katerih delovanje je zelo ciljno usmerjeno, so zelo učinkovita in pomenijo velik napredek pri zdravljenju predvsem vnetnih revmatičnih bolezni. Uporabljamo jih pri napredujočih oblikah revmatičnih bolezni, pri katerih so bila druga imunomodulirajoča zdravila neučinkovita. V revmatologiji uporabljamo zaviralce TNF-alfa, zaviralce interleukina-1 in interleukina-6 ter zaviralce limfocitov B.

Cilj zdravljenja je remisija bolezni ali nizka aktivnost bolezni in s tem izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Pogosto se bolnik težko sprijazni s kronično revmatično boleznijo, ki vpliva na njegovo življenje, delo in družino. Zdravljenje je dolgotrajno, le redko ga lahko prenehamo. Bolnika moramo poučiti, da cilj zdravljenja ni dosežen, ko preneha bolečina.

Pred začetkom zdravljenja se je treba z bolnikom pogovoriti o bolezni, njenem poteku in o pomembnosti zdravljenja, o možnosti pojava neželenih učinkov zdravil ter o načinih in pogostosti dajanja zdravil.

## Sodobno zdravljenje revmatičnih bolezni

Do nedavnega je bil ključni cilj zdravljenja revmatičnih bolezni, predvsem revmatoidnega artritisa (v nadaljevanju RA), zmanjševanje simptomov bolezni, npr. bolečine in otekline. Pojav ali napredovanje oviranosti in okvare sklepov preprečimo le, če pri zdravljenju dosežemo stanje, ki ga imenujemo »remisija« ali »nizka aktivnost bolezni«. To pomeni, da je večina znakov vnetja odsotnih in da so dodatne okvare sklepov zelo majhne ali preprečene. Ta cilj je s sodobnimi zdravili in pristopi k zdravljenju mogoče doseči pri mnogih bolnikih. Na podlagi teh spoznanj se je razvil nov način oz. pristop zdravljenja, t. i. »zdravljenje do cilja«, s katerim želimo doseči stanje »klinične remisije« oz. »nizke aktivnosti bolezni« (Vodič, 2013).

Številna nova spoznanja o vnetnih procesih, povezanih z RA, psoriaznim artritism (v nadaljevanju PsA) ter ankilozirajočim spondilartritism (v nadaljevanju AS), so omogočila razvoj tarčnih zdravil za zdravljenje teh bolezni. V nasprotju z večino počasi delujočih imunomodulirajočih zdravil, ki so se začela uporabljati za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni, so bila tarčna zdravila izdelana z namenom, da ciljno (tarčno) zavirajo aktivnost imunsko kompetentnih celic oziroma njihovih proizvodov – citokinov (Biotehnologija, 2007).

S tarčnimi zdravili zdravimo RA, PsA, AS, od nedavnega tudi vaskulitise ANCA. Pri posameznih bolnikih uporabljamo tarčna zdravila za zdravljenje nekaterih sistemskih vaskulitisev, sistemskih bolezni vezivnega tkiva in avtoinflamatornih bolezni, čeprav za to še nimajo registrirane indikacije (Rotar, 2013). Od leta 2014 je registrirana indikacija za zdravljenje s tarčnimi zdravili tudi sistemski eritematozni lupus (v nadaljevanju SLE).

Tarčna zdravila uporabljamo, kadar s sinteznimi imunodulirajočimi zdravili ne dosežemo zadostnega zmanjšanja aktivnosti bolezni, kadar za zdravljenje s sinteznimi imunodulirajočimi zdravili obstajajo kontraindikacije ali kadar je zdravljenje z njimi povezano z nesprejemljivimi neželenimi učinki.

Zdravljenje s tarčnim zdravilom prekinemo, če v šestih mesecih po začetku zdravljenja ne dosežemo remisije ali nizke stopnje aktivnosti bolezni, pri napredovanju bolezni pa, če ne dosežemo klinično pomembnega odgovora, izmerjenega s sestavljenimi kazalci aktivnosti. Trajanje zdravljenja s tarčnimi zdravili časovno ni omejeno. Navadno po prekinitvi zdravljenja pride do

poslabšanja simptomov (Rotar, 2013). Zdravljenje je treba začasno prekiniti le, če se pojavijo zapleti, denimo okužbe.

Posamezno zdravilo ni enako učinkovito pri vseh bolnikih, njegov učinek se lahko sčasoma zmanjša tudi med zdravljenjem. Če neučinkovito tarčno zdravilo zamenjamo z drugim, katerega mehanizem delovanja je drugačen, je mogoče doseči tudi umiritev osnovne bolezni (Praprotnik, 2012).

Zdravljenje s tarčnimi zdravili poveča tveganje za okužbe in aktivacijo latentne tuberkuloze ali virusnega hepatitisa. Bolnik pred uvedbo tarčnega zdravila opravi presejalno testiranje. Ob zdravljenju je nujen reden laboratorijski nadzor (Ostrovršnik, Tomšič, 2014). Najpogostejši neželeni učinki so okužbe, reakcije na mestu vboda ali infuzijske reakcije (Praprotnik, 2010). Tarčna zdravila, ki jih uporabljamo v revmatologiji, so po svoji sestavi beljakovine, zato jih moramo v organizem vnesti v obliki infuzij ali podkožnih injekcij.

V Sloveniji so za zdravljenje revmatičnih bolezni na voljo:

### *1. Zaviralci faktorja TNF alfa*

TNF alfa so najpogosteje uporabljana tarčna zdravila v revmatologiji. Običajno se uporabljajo v kombinaciji z metotreksatom. Uporabljajo se za zdravljenje RA, AS, PsA in juvenilnega idiopatskega artritisa (v nadaljevanju JIA). Večinoma učinkujejo hitro, lahko že v nekaj dneh. Zmanjšajo bolezenske znake in preprečujejo napredovanje deformirajočih sprememb. Na slovenskem trgu je trenutno registriranih pet tovrstnih zdravil:

- *infliksimab (Remicade®)*, ki ga dajemo v obliki intravenskih infuzij. Ciklus zdravljenja poteka tako, da bolnik prejme prve tri odmerke zdravila na dva tedna, nato z odmerki nadaljuje na vsakih osem tednov. Že ena infuzija zdravila lahko izboljša bolezenske znake. Če je zdravljenje neuspešno ali če začetnemu izboljšanju sledi poslabšanje bolezni, lahko zvečamo odmerek zdravila ali skrajšamo čas med odmerki (Praprotnik, 2010).

Zaviralci TNF alfa v obliki podkožnih injekcij so:

- *adalimumab (Humira®)*, zdravilo dajemo v odmerku 40 mg na dva tedna;
- *golimumab (Simponi®)*, zdravilo dajemo v odmerku 50 mg enkrat mesečno;



- *certolizumab pegol (Cimzia®)*, prve tri odmerke zdravila po 400 mg dajemo na dva tedna, nadaljnji odmerki, ki si sledijo na dva tedna, so po 200 mg;
- *etanercept (Enbrel®)*, zdravilo v odmerku 50 mg vbrizgavamo enkrat tedensko.

## 2. Zaviralci interleukinov (IL)

- *IL-1, anakinra (Kineret®)*, zdravilo vbrizgavamo s podkožno injekcijo, v odmerku 100 mg dnevno;
- *IL-6, tocilizumab (Roactemra®)*, ki ga dajemo v obliki intravenskih infuzij, enkrat mesečno. Odmerjamo 8 mg na kilogram telesne teže.

## 3. Zdravilo, ki zmanjša število limfocitov B

- *Rituksimab (Mabthera®)* se uporablja za zdravljenje RA, če zdravljenje z zaviralci TNF alfa ni bilo uspešno ali bolnik ni prenašal zdravil. Vaskulitis ANCA zdravimo z rituksimabom, kadar zdravljenje z ciklofosfamidom ni bilo uspešno (Rotar, 2013). Zdravilo v odmerku 1000 mg dajemo v dveh intravenskih infuzijah v razmiku 14 dni. Ob tem so možne reakcije na zdravilo, ki jih sproži sprostitvev citokinov. Zato v premedikaciji vedno uporabljamo glukokortikoide. Nadaljnje cikle dajemo v razmiku 16 tednov (Praprotnik, 2010).
- *Belimumab (Benlysta®)* se uporablja za zdravljenje SLE. Zdravljenje poteka v obliki mesečnih intravenskih infuzij. V premedikaciji uporabljamo glukokortikoide in antihistaminik.

## **Vloga medicinske sestre pri sodobnem zdravljenju revmatskih bolezni**

Medicinska sestra ima pri zdravljenju s tarčnimi zdravili pomembno vlogo. Čeprav zdravilo aplicira vedno na podlagi pisnega naročila zdravnika, je pri sami izvedbi povsem samostojna (Zorko, 2008). Kadar daje zdravila, se mora zavedati, da je pravno odgovorna za pravilno in varno dajanje zdravil, zato je nujno, da nenehno izpolnjuje svoje znanje in izmenjuje informacije z drugimi strokovnjaki, ki so vključeni v proces dajanja zdravil.

Pred začetkom zdravljenja sta zelo pomembna informiranje in zdravstvena vzgoja bolnika o njegovi bolezni, zdravljenju, zdravilih in njegovi vlogi med zdravljenjem, kar najprej v pogovoru z bolnikom opravi zdravnik. Bolnika

je treba pripraviti k sodelovanju pri zdravljenju. Vedeti mora, da je njegova bolezen kronična in da nezdravljena bolezen lahko privede do hudih okvar sklepov. Seznanjen mora biti z neželenimi učinki zdravil. Razlage, ki jih dobi bolnik, morajo biti kratke, preproste, brez tujk in strokovnih izrazov. Dobro poučen bolnik se lažje sooča z boleznijo in bolje razume svojo vlogo pri zdravljenju. Ob ustnih navodilih prejme tudi pisno gradivo, ki ga lahko prebere doma in si ob tem zabeleži morebitna dodatna vprašanja.

Pred začetkom zdravljenja medicinska sestra skupaj z bolnikom pregleda brošuro z napotki, kaj mora bolnik vedeti o zdravlilu. Te informacije mu pomagajo razumeti, kaj lahko pričakuje od zdravljenja, seznanjen je z najpogostejšimi neželenimi učinki zdravila in načini ukrepanja ob njihovem pojavu. Prejme tudi opozorilno kartico s pomembnimi informacijami o varnosti, ki jih mora poznati pred zdravljenjem, pa tudi med zdravljenjem in po njem. Svetujemo mu, da kartico pokaže svojim domačim in vsakemu zdravniku, ki sodeluje pri njegovi zdravstveni obravnavi. Pri sebi jo mora imeti še tri mesece po zadnjem odmerku zdravila, kajti neželeni učinki se lahko pojavijo še nekaj časa po njem.

V okviru specialističnih revmatoloških ambulant je v septembru 2011 pričela z delom ambulanta, v kateri delajo diplomirane medicinske sestre. Specialna znanja so pridobile po predhodnem izobraževanju s področja revmatologije. Spremljajo bolnike, ki se zdravijo s tarčnimi in sintetičnimi imunomodulirajočimi zdravili najmanj eno leto in pri katerih je bolezen v remisiji. Ob obravnavi bolnika imajo medicinske sestre tudi možnost posveta z lečečim revmatologom, h kateremu bolnika usmerijo, če je potrebno.. Obravnava poteka po vnaprej pripravljenih protokolih.

Medicinske sestre izvajajo tudi individualno izobraževanje pred začetkom zdravljenja s tarčnimi zdravili in med njim ter učijo bolnike samoaplikacije zdravil s podkožnimi injekcijami. Zdravila so večinoma v vnaprej pripravljenih priročnih brizgah ali peresniku v ustreznih odmerkih, ki si jih bolniki sami vbrižgavajo v podkožje. Predhodno jih medicinske sestre praktično naučijo tehnike aplikacije. Med delovanjem ambulante opravljajo tudi telefonsko svetovanje.

## ZAKLJUČEK

Revmatične bolezni so kronične in večinoma zahtevajo dolgotrajno zdravljenje. Za preprečevanje ali zmanjševanje posledic bolezni je zelo pomembno pravočasno odkrivanje bolezni in zdravljenje že v zgodnji fazi. S tarčnimi zdravili v zadnjih desetih letih omogočamo bolnikom skoraj običajno, čim bolj aktivno življenje. Da dosežemo želeni cilj zdravljenja, je aktivno sodelovanje bolnika izrednega pomena. Bolnik se mora zavedati svoje odgovornosti za izid bolezni.

Pri ozaveščenosti bolnika je vloga medicinske sestre zelo pomembna in nepogrešljiva. Imeti mora celovita znanja z področja zdravljenja revmatičnih bolezni. Usposobljena mora biti za prepoznavanje možnih težav, povezanih z neželenimi učinki zdravljenja, za opazovanje in zdravstvenovzgojno delo.

Medicinske sestre so v pomoč in podporo bolnikom z revmatično boleznijo. Trudijo se svoje delo opravljati strokovno, kakovostno in učinkovito, da bolniki ob njihovi podpori lažje ohranjajo neodvisnost in samostojnost v vsakdanjem življenju ter se uspešno spopadajo z boleznijo in njenimi posledicami.

## LITERATURA:.

*Ostrovršnik J, Tomšič M. Sodobno zdravljenje revmatoidnega artritisa. Rehabilitacija. 2014.13; Suppl 1:157-62*

*Praprotnik S. Zdravljenje revmatskih bolezni z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-alfa). In: Ne le za zdravje, Skrbimo za življenje. Povzetki predavanj, 1. MSD dneva za lekarne, Brdo pri Kranju, 25. November 2010. Ljubljana: MSD; 2010: 19.*

*Praprotnik S. Tarčna imunomodulirajoča zdravila. In: Tomšič M, Praprotnik S. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, 4. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Revma.net; 2012: 261-5.*

*Rotar Ž. Uporaba tarčnih zdravil v revmatologiji. Farm Vestn 2013;64(4): 293-8.*

*Vodič za razumevanje načel »Zdravljenje do cilja« pri revmatoidnem artritisu, Razumeti T2T. Ljubljana: Abbott Laboratories d.o.o.; 2013: 2.*

*Skupina Roche in biotehnologija. Biotehnologija v farmaciji in medicini. Ljubljana: Roche farmacevtska družba; 2007: 33.*

*Zorko M. Sodobno zdravljenje v revmatologiji. In: Vreček M, Muri S. Zbornik predavanj 15. strokovnega seminarja sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v dermatovenerologiji. Sodobni načini zdravljenja v dermatovenerologiji in zdravstvena nega, Zreče, 4. April 2008. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, 2008: 3.*

# PREDSTAVITEV PRIMERA BOLNIKA NA ZDRAVLJENJU S CETUKSIMABOM

Sabina Prvinšek, dipl. m. s., Brigita Zore, dipl. m. s.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek internistične zdravstvene nege

sprvinsek@onko-i.si, bprijatelj@onko-i.si

## IZVLEČEK

Prispevek v prvem delu opisuje tarčna zdravila in predstavi mehanizem njihovega delovanja. Podrobno predstavi zdravilo cetuksimab. Poudari pomen prepoznavanja neželenih učinkov, pomen svetovanja in zdravstvene vzgoje pred zdravljenjem s cetuksimabom, med zdravljenjem in po njem. V nadaljevanju je predstavljen primer bolnika, ki se zdravi s cetuksimabom. Opisan je potek zdravljenja bolnika, načrt zdravstvene nege in zdravstvene vzgoje, svetovanje medicinske sestre bolniku, ki se zdravi z zdravilom cetuksimab.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, neželeni učinki, kožni izpuščaji, zdravstvena vzgoja, zdravstvena nega

## UVOD

V zadnjem desetletju smo za zdravljenje raka začeli uporabljati številna tarčna zdravila, ki proti raku delujejo usmerjeno, proti točno določeni tarči. Zavrejo različne dejavnike, ki so sicer potrebni za rast tumorja. Zaradi selektivnega delovanja na celice tumorja imajo ta zdravila manj neželenih učinkov, predvsem manj tistih, ki spremljajo standardno kemoterapijo (slabokrvnost, slabost, driska itd.), izraženi pa so lahko drugi neželeni učinki (Ocvirk, Velenik, 2013). Zdravila lahko dajemo samostojno ali pa v kombinaciji s citostatiki.

Zdravilo cetuksimab (Erbix<sup>®</sup>) je monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR1). EGFR ima pomembno vlogo pri celični rasti, diferenciaciji in proliferaciji. Zaradi te vezave tumorska

celica ne more več sprejemati sporočil, ki jih potrebuje za rast in metastaziranje. Posledice delovanja zdravila cetuksimab so torej zmanjšana razrast rakavih celic, povečana smrt rakavih celic, zmanjšana tvorba oddaljenih zasevkov in zmanjšana tvorba novih krvnih žilic (Melosky et al., 2009).

Zdravljenje s cetuksimabom je pogosto povezano s pojavom različnih neželenih učinkov, ki vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Cetuksimab lahko povzroči reakcijo, povezano z infuzijo, aknam podoben izpuščaj (akneiformen izpuščaj), spremembe ob nohtih (paronihija) in na njih, ki se kažejo z bolečino, oteklino, rdečino in razpokami, suho in trdo kožo kot pozni zaplet ter spremembe las, lasišča in trepalnic. Pomembno je, da so o njih bolniki poučeni. Pred pričetkom zdravljenja vsak bolnik prejme pisna in ustna navodila o možnih neželenih učinkih prejetega zdravila. Prejme tudi navodila o ukrepih za preprečevanje in lajšanje možnih neželenih učinkov (Pečan Salokar et al., 2009).

## **PREDSTAVITEV PRIMERA BOLNIKA**

### **66-letni bolnik z rakom debelega črevesa v področju cekuma z metastazo v levem komolcu, pT3N0M1**

66-letni bolnik je bil aprila 2014 obravnavan na konziliju zaradi mehkokivne formacije v področju levega komolca. Opravil je citološko punkcijo te formacije in preiskavo PET-CT. Preiskava PET-CT je pokazala, da ima bolnik tumor v trebuhu, v predelu ascendentnega dela črevesa. Na podlagi izvida preiskave PET-CT je bolnik kasneje opravil še kolonoskopijo, ki je pokazala veliko tumorsko maso, ki je povzročala zožitev črevesa skoraj v celoti. Bolnik je bil zato napoten na operacijo. V maju je bil bolnik operiran. Histološki izvid je pokazal karcinom ascendentnega dela črevesa z metastazo v levi zgornji okončini. Bolnik je bil nato napoten na konzilij za tumorje prebavil. Mnenje konzilija je bilo, da je pri bolniku potrebna adjuvantna kemoterapija. Z namenom, da bi poleg kemoterapije bolnik prejel še tarčno zdravilo za zdravljenje raka debelega črevesa, so histološke vzorce bolnikovega tumorja poslali na gensko testiranje. Bolnik se najprej za kemoterapijo ni odločil.

Bolnik je imel poleg raka debelega črevesa v področju cekuma še težave s povišanim krvnim tlakom, leta 2009 je prebolel miokardni infarkt, imel je težave z gibljivostjo levega komolca ter bolečine in mravljinčenje leve

okončine. Povedal je tudi, da izgublja na telesni teži. Bolnik je najprej pričakoval zmanjšano bolečino, večjo gibljivost v komolcu leve roke, zmanjšanje mravljincev v prstih leve roke in vzdrževanje telesne teže. Bolečino je urejal v protibolečinski ambulanti, s hitro protibolečinsko infuzijo, protibolečinskim obližem, tabletami, analgetičnimi kapljicami in obližem na mestu bolečine, kasneje tudi z obsevanjem bolečega predela. Zaradi izgubljanja telesne teže je bolnik obiskal posvetovalnico za klinično prehrano, kjer so mu svetovali obogateno prehrano z ogljikovimi hidrati in jemanje prehranskega dodatka Prosure® dvakrat na dan.

Konec junija se je bolnik odločil, da bi pričel s kemoterapijo. Opravil je še kardiološki pregled, na podlagi katerega je lahko pričel zdravljenje s kemoterapijo. Bolnik je v ambulanti prejel ustna navodila ter knjižici Napotki za premagovanje neželenih učinkov systemskega zdravljenja raka in Dnevnik zdravljenja s kapecitabinom. Bolnik je pričel zdravljenje po shemi XELOX (oksaliplatin, kapecitabin). Bil je deležen tudi zdravstvene vzgoje s strani medicinske sestre. V prvem tednu po začetku zdravljenja s kemoterapijo je bil bolnik pripeljan na Onkološki inštitut Ljubljana, bil je shujšan, dehidriran, z drisko in bolečinami. Bolnik je bil hospitaliziran in ni nadaljeval s kemoterapijo. V načrtu zdravstvene nege je bila zdravstvena vzgoja, spodbuda pri hranjenju in pitju, nadzor in spremljanje vnosa hrane in tekočine, ustrezno prilagojena prehrana, 3-krat tehtanje v dneh hospitalizacije, pregled v posvetovalnici za prehrano, parenteralna hidracija po naročilu zdravnika, beleženje števila odvajanj in opazovanje gostote blata, jemanje zdravil proti driski po potrebi ter zagotovitev pripomočkov za nego telesa. Za ureditev bolečin je bilo v zdravstveni negi načrtovano ocenjevanje bolečine po lestvici VAS in jemanje protibolečinskih zdravil po potrebi. Po petih dneh je bil odpuščen brez težav z odvajanjem blata, brez bolečin, z boljšim apetitom in ustrezno hidriran. Zaradi težav pri zdravljenju po shemi XELOX je čez 14 dni bolnik pričel zdravljenje po shemi FOLFOX, v kombinaciji s tarčnim zdravilom cetuksimab. Izvid predhodnega genskega testiranja je namreč pokazal, da ima bolnik nemutiran, divji tip tumorja, ki dovoljuje zdravljenje s tarčnim zdravilom cetuksimab. Na vprašanje, ali je bil napoten v posvetovalnico zdravstvene nege, je odgovoril, da ne. Bolnik je bil deležen zdravstvene vzgoje s strani oddelčne medicinske sestre, prejel je informacije in nasvete glede zdravljenja s kemoterapijo in cetuksimabom. Zdravstvena vzgoja je obsegala predstavitev možnih neželenih učinkov pri zdravljenju s cetuksimabom, bolniku smo pomagali pri razumevanju, da je izpuščaj prehodne narave in obvladljiv ter da običajno izgine brez brazgo-

tin. Prejel je kremo z vitaminom K za nego kože. Bolnik je bil po koncu terapije odpuščen z navodili za bolnike po kemoterapiji, prejel je knjižico o negi kože pri zdravljenju s tarčnimi zdravili in ustrezne recepte za kremo z vitaminom K, Klindamicin 1% dermalno raztopino® in recept za antibiotik, pri katerem se je treba strogo izogibati soncu.

Številni avtorji (Target, 2009; Melosky et al., 2009; Lacouture et al., 2011; Pinto et al., 2011; Abdullah et al., 2012; Lacouture, Balagula, 2014) navajajo spodaj našteje ukrepe za preprečevanje oziroma zmanjšanje izpuščaja, ki se pojavi pri zdravljenju s cetuksimabom.

Bolniku smo za preprečevanje oziroma za zmanjšanje izpuščaja, ko se ta pojavi, svetovali:

- kratko tuširanje z mlačno vodo,
- uporabo blagih, nevtralnih gelov ali olj za tuširanje,
- kopa naj se v mlačni vodi z 1-2 skodelicama sode bikarbone,
- kožo po tuširanju osuši tako, da kožo popivna z mehko brisačo,
- za nego kože naj uporabi vlažilni lotion in kremo z vitaminom K ter ju nanese na kožo vsaj dvakrat dnevno,
- po zdravnikovih navodilih uporabi še lotion in antibiotična mazila ali tekočine,
- odsvetujemo iztiskanje izpuščajev,
- uporablja naj zaščitne rokavice pri pomivanju in drugih gospodinjskih opravilih,
- pozorno naj neguje kožo okoli nohtov na rokah in nogah,
- izogiba naj se močnemu soncu in vetru,
- poleg zaščite s kremo z visokim zaščitnim faktorjem naj se pred soncem obvezno zavaruje še s pokrivalom in sončnimi očali,
- izogiba naj se pretesnim oblačilom, ki bi lahko povzročila draženje kože ali drgnenje.

Bolnik je v nadaljevanju prejemal kemoterapijo vsakih 14 dni in infuzijo cetuksimaba tedensko, brez težav. Skrbel je za poostreno higieno telesa in nego kože. Bolnik je bil brez bolečin, ni potreboval protibolečinske terapije, gibljivost v predelu komolca je bila boljša in bolnik ni hujšal. V septembru je imel vstavljen vensko valvulo, z namenom lažje in varnejše vzpostavitve iv. dostopa. V oktobru je bilo zdravljenje odloženo za dva tedna zaradi prisotne nevtropenije in trombocitopenije. V novembru in decembru je nadaljeval s kemoterapijo in cetuksimabom. V začetku decembra se je pojavila



rdečina obraza in aknam podoben izpuščaj prve stopnje. Medicinska sestra je bolniku ponovno posredovala informacije o negi kože. Bolnik je razumel podane informacije, sam je povedal, kako skrbi za kožo in kako neguje kožo med zdravljenjem. Konec decembra je bolnik prišel na pregled zaradi bolečega, otečenega in pordelega levega palca na nogi (paronihija), hoja ni bila otežena, hodil je normalno. Bolnik je dobil navodila o higieni in prejel Klindamicin 1% dermalno raztopino®.

Številni avtorji (Esper et al., 2007; Target, 2009; Lacouture et al., 2011; Robert et al., 2012; Bensadoun et al., 2013; Bryce, Boers Doets, 2014) navajajo spodaj našteve ukrepe za preprečevanje oziroma lajšanje težav ob paronihiji, ki se lahko pojavi pri zdravljenju s cetuksimabom.

Bolniku smo svetovali:

- poostreno higieno telesa, umivanje z mlačno vodo,
- nosi naj udobne čevlje,
- odsvetujemo nošenje tesnih nogavic in rokavic,
- uporabo vlažilnih lotionov in druga mazila po zdravnikovem naročilu (antibiotična),
- uporablja naj zaščitne rokavice pri pomivanju in drugih gospodinjskih opravilih,
- pozorno naj neguje kožo okoli nohtov na rokah in nogah,
- obnohtne kožice naj ne potiska nazaj,
- pred spanjem naj nanese tanko plast kreme na roke in noge ter jih prekrije z bombažnimi rokavicami in nogavicami.

Bolnik je nadaljeval z zdravljenjem po načrtu in upošteval, izvajal napotke zdravstvene nege za zmanjšanje težav ob neželenih učinkih zdravljenja. Še vedno je imel rdečino obraza, brez izpuščaja. Izpuščaj je bil prisoten na stegnih. Le bolnik, ki je motiviran in razume zdravljenje, ve, da se ob predpisanem podpornem zdravljenju kožni izpuščaj izboljša ter kasneje tudi izzveni. Bolnik je opisoval mravljince v obeh podplatih, kar je neželeni učinek kemoterapije, ki ima učinek na živčevje. Bolnik je imel gostejše, toge obrvi, daljše trepalnice in toge, kodraste lase, kot neželeni učinek zdravljenja s cetuksimabom. Povedal je, da si obrvi in trepalnice ne želi skrajšati, naj ostanejo take, kot so. Spremenjena podoba ga ni motila. Bolnik je pred zdravljenem pričakoval zmanjšano bolečino, večjo gibljivost v komolcu leve roke, zmanjšanje mravljincev v prstih leve roke in vzdrževanje telesne teže. Pričakovanja bolnika in cilje zdravstvene nege smo dosegli, bil je brez

bolečin, glede gibljivosti je povedal, da že dolgo ni gibal z roko tako dobro, v prstih leve roke ni imel mravljincev. Povedal je, da ima prisotne mravljince v stopalih obeh nog in da razume, da je to posledica kemoterapije. Vesel je bil, da vzdržuje telesno težo, se veselil napredka in povedal, da živi polno, aktivno življenje kljub neželenim učinkom zaradi cetuksimaba. Povedal je, da je s svojo diagnozo seznanil družino, prijatelje in dovolil, da predstavimo njegovo zgodbo in izkušnjo z zdravljenjem.

## ZAKLJUČEK

Medicinske sestre se stalno soočajo z novimi tarčnimi zdravili za zdravljenje bolnikov z rakom. Zato jih morajo dobro poznati, kakor tudi njihove neželene učinke ter načine preprečevanja in obvladovanja neželenih učinkov. Medicinske sestre imajo pomembno, ključno vlogo pri zdravstvenovzgojnem delu bolnikov, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje raka. Medicinske sestre morajo bolnika natančno poučiti o neželenih učinkih ter ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje, kadar se ti pojavijo.

Bolnik mora poznati neželene učinke zdravljenja, le tako bo deloval preventivno in bo pozoren na prve znake neželenih učinkov zdravljenja. Le na ta način bo znal preprečevati in obvladovati neželene učinke zdravljenja, ki lahko vplivajo na kakovost njegovega življenja. Za uspešno zdravstvenovzgojno delo pri bolniku je potrebna dobra komunikacija med bolnikom in medicinsko sestro, odprt odnos, izobraževanje medicinskih sester in multidisciplinaren pristop dela.

## LITERATURA

*Abdullah SE, Haigentz Jr. M, Piperdi B. Dermatologic Toxicities from Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors against EGFR: Pathophysiology and Management. Chemotherapy Research and Practice; 2012. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/351210> (1.3.2015)*

*Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. Cancer Manag Res. 2013; 5: 401-8.*

Bryce J, Boers Doets CB. *Non-Rash Dermatologic Adverse Events Related to Targeted Therapies. Seminars in Oncology Nursing.* 2014; 30 (3): 155-168.

Esper P, Gale D, Muehlbauer P. *What Kind of Rash Is It? Deciphering the Dermatologic Toxicities of Biologic and Targeted Therapies. Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2007; 11 (5): 659-666.

Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer.* 2011; 19: 1079-1095.

Lacouture ME, Balagula Y. *Acneiform eruption secondary to epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. UpToDate; 2014. Dostopno na: www.uptodate.com (1.3.2015)*

Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. *Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. Curr Oncol.* 2009; 16 (1): 16-26.

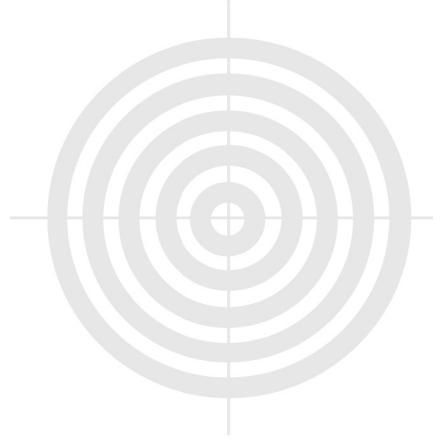
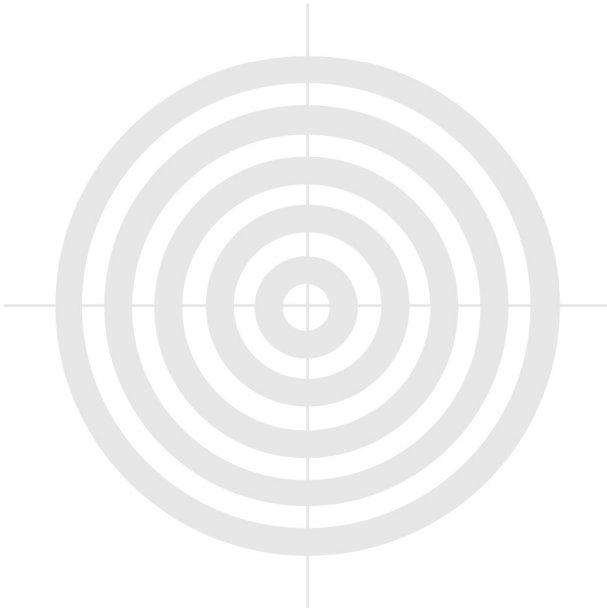
Ocvirk J, Velenik V. *Rak debelega črevesa in danke. Kaj morate vedeti o bolezni? Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.*

Pečan Salokar T, Hribernik S, Okorn T. *Zdravstvena vzgoja in svetovanje bolnikom, ki prejemajo kapecitabin. In: Kotnik M, Duratovič A, Lokar K, Bernot M, eds. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Zdravstvena nega in zdravljenje pacienta na peroralnem sistemske zdravljenju. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009: 48-57.*

Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, et al. *Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. Oncologist.* 2011; 16: 228-238.

Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. *Advances in the Management of Cutaneous Toxicities of Targeted Therapies. Seminars in Oncology.* 2012; 39 (2): 227-240.

*Target izobraževanje EGFR zaviralci v zdravljenju raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009.*



# PREDSTAVITEV PRIMERA BOLNICE NA ZDRAVLJENJU S TRASTUZUMABOM

Andreja Krajnc, mag. manag.

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo,  
Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk

andi.kraj@gmail.com

## IZVLEČEK

Zdravljenje s podkožno aplikacijo monoklonskega protitelesa trastuzumab je prijazno do bolnic. Aplikacija zdravila je hitra, enostavna in večinoma poteka brez neželenih učinkov. Bolnice odhajajo domov že dve uri po aplikaciji, ki traja 2-5 minut. Obstajata dva načina dajanja zdravila; podkožno in kot infuzija v veno. Trastuzumab je tarčno zdravilo, učinkovito pri zdravljenju bolnic z rakom dojk, ki imajo na površini rakaste celice prekomerno izražen receptor HER2. Zdravilo uporabljamo v dopolnilnem zdravljenju raka dojk, lahko pa ga uporabljamo tudi kot monoterapijo. Sodobna onkološka zdravstvena nega teh bolnic se osredotoča na kompleksnost bolnic in zahteva ustrezno znanje onkoloških medicinskih sester, ki bolnicam svetujejo, jih poučujejo in skrbijo za kontinuirano zdravstveno nego.

**Ključne besede:** tarčno zdravilo, onkološko zdravljenje, podkožna aplikacija

## UVOD

Zdravljenje raka je multidisciplinarno, kar pomeni, da zdravljenje vsakega bolnika določi multidisciplinarni konzilij, sestavljen iz zdravnikov onkologov: kirurgov, radioterapevtov, internistov. Zdravljenje lahko obsega kirurško odstranitev tumorja in področnih bezgavk, obsevanje ležišča tumorja ali zasevkov in sistemsko zdravljenje, ki vključuje kemoterapijo, hormonsko terapijo in zdravljenje s tarčnimi zdravili. Izbor zdravljenja je pri vsaki bolnici z razsejanim rakom dojk odvisen od podtipa raka dojk (Borštnar et al., 2013).

Raziskave so potrdile, da je pri 15-20 % bolnic z rakom dojk prekomerno izražen protein HER2 na membrani rakavih celic. Temelj zdravljenja pri bolnicah s HER2-pozitivno boleznijo so zdravila, usmerjena proti HER2, kot je npr. tarčno zdravilo trastuzumab. Uvedba zdravila v klinično prakso je pomenila pomemben mejnik pri zdravljenju raka dojk. Namen zdravljenja je izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje in lajšanje znakov bolezni in podaljšanje preživetja (Borštnar et al., 2013).

Trastuzumab je monoklonsko protitelo proti receptorju HER2, ki je izražen pri nekaterih bolnicah z rakom dojk. Na zdravljenje s trastuzumabom samim odgovori okoli 30 % bolnic, na kombinacijo trastuzumaba s citostatiki pa okoli 60 % bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojk (Bilban Jakopin et al., 2009). Trastuzumab je prvo zdravilo anti-HER2, ki je pokazalo učinkovitost pri HER2-pozitivnem podtipu raka. Uvedba zdravila v klinično prakso je pomenila pomemben mejnik pri zdravljenju HER2-pozitivnega raka dojk.

Trastuzumab se veže na receptor HER2 in ga z vezavo onesposobi tako, da v jedro tumorske celice ne more več pošiljati signalov, ki jih tumorska celica potrebuje za razmnoževanje in preživetje. Danes predstavlja zdravilo osnovno zdravljenje bolnic z zgodnjim in razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk. Raziskave so potrdile, da je zdravljenje uspešnejše v kombinaciji s kemoterapijo, v prvem redu s taksani (Borštnar et al., 2013).

## **PREDSTAVITEV POTEKA ZDRAVLJENJA**

Predstavili bomo bolnico, s katero smo se prvič srečali 11. 12. 2012 v starosti 65 let. Prišla je na dogovorjen kirurški poseg z diagnozo rak dojk, potrjeno s citološko preiskavo pozitivne bezgavke v desni aksili; priporočili so ji kirurško odstranitev tumorja ter pazdušnih bezgavk. Ob razgovoru smo izpolnili negovalno anamnezo, ki je potrdila, da v njeni družini ni dejavnikov tveganja za nastanek rakave bolezni in ne potrjenih dednih bolezni.

Na oddelku smo se osredotočali na oceno stanja bolnice - zdravstveno vzgojo, skrb za koordinacijo interdisciplinarne oskrbe, obvladovanje neželenih učinkov systemskega zdravljenja in podporno zdravstveno nego. Iz pogovora smo ugotovili, da ima bolnica velika pričakovanja in znanja ter da želi sodelovati in odločati o možnostih zdravljenja.

Naslednji dan smo pri hospitalizirani bolnici v splošni anesteziji opravili disekcijo pazdušnih bezgavk in odstranitev tumorja. Makroskopski opis je potrdil zvezdasto tumorsko raščo, premera 2,5 cm, biopsija pa dokazala invazivni duktalni karcinom BDO, G2.

Operativni poseg je potekal brez posebnosti, bolnica se je počutila dobro. Na oddelku je dobila protibolečinsko terapijo. Peti dan po operativnem posegu je bila odpuščena v domačo oskrbo v dobrem stanju. Dobila je recepte za antibiotik (zaradi nevarnosti vnetja) in analgetik (protibolečinsko terapijo). Priporočili smo ji počitek in odstranitev šivov 10. dan po operativnem posegu pri svojem izbranem osebnem zdravniku. Bolnico smo naročili na kontrolni zdravstveni pregled v onkološko ambulanto januarja 2013.

### **Onkološki konzilij**

Zdravniki so se na konziliju glede na operacijo, izvide in dobro splošno stanje bolnice odločili za zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo (shema TCH: docetaxel, carboplatin in trastuzumab). Po končani kemoterapiji naj bi bolnica dopolnilno sistemsko zdravljenje nadaljevala z inhibitorji aromataz, 1-letnim zdravljenjem s trastuzumabom in obsevanjem desne dojke.

### **UVEDBA KEMOTERAPIJE IN APLICIRANI CIKLUSI**

Bolnica je na prvo aplikacijo kemoterapije (KT) prišla 14 dni po operaciji. Pristala je na sodelovanje v raziskavi SafeHer, po kateri je predvidena aplikacija trastuzumaba podkožno (subkutano). Bolnici smo pojasnili način zdravljenja in ji razložili, da se zdravilo trastuzumab uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojke in kot monoterapija za bolnice, ki so prejele že najmanj dve liniji kemoterapije. Predhodna kemoterapija mora vsebovati vsaj en antraciklinski in taksanski derivat, razen če bolnice niso primerne za takšno zdravljenje.

Bolnica je prejela 6 ciklusov kemoterapije. Med ciklusi je prišlo do neželenih učinkov: slabost, bolečine v rokah in nogah, alergična reakcija na koži (izpuščaji). Po končanih ciklusih je odšla na obsevanje na Onkološki inštitut Ljubljana. Namen zdravljenja z obsevanjem pri razsejanem raku dojke je zmanjšati težave zaradi znakov, ki jih povzročajo zasevki (Borštnar et al., 2013).

## APLIKACIJA TRASTUZUMABA IN ZDRAVSTVENA NEGA

Junija 2013 je bolnica pričela zdravljenje s trastuzumabom, in sicer je zdravilo prejemale 600 mg podkožno, v sklopu raziskave SafeHer. Zdravilo je v 5-ml viali. Zdravilo smo izmenjaje vbrizgavali v podkožje (leva ali desna stegenska mišica) 2-5 minut. Ob tem smo opazovali reakcije bolnice, možne spremembe kože in nadzorovali samo aplikacijo zdravila.

Podkožna injekcija pomeni vbrizgavanje zdravila v (maščobno) tkivo neposredno pod kožnim pokrovom. Podkožno tkivo nima toliko krvnih žil kot mišično, zato se zdravilo iz podkožja vsrkava v kri počasneje kot iz mišice, kar namensko izkoriščamo; v podkožje vbrizgavamo zdravila ali učinkovine, ki naj bi se vsrkavala v kri daljši čas (Krist, Šmitek, 2008).

Debelina podkožja je pri ljudeh različna, zato moramo pred vbrizgavanjem oceniti, pod katerim kotom bomo zdravilo vbrizgali. Pomagamo si z oblikovanjem podkožne gube –stisnemo podkožje in ga oddaljimo od mišičnega sloja ter izberemo iglo ustrezne dolžine (Krist, Šmitek, 2008).

Bolnici smo razložili način apliciranja zdravila, jo seznanili z možnimi stranskimi učinki ter z ukrepi za njihovo odpravo oz. obvladovanje. Prepričali smo se, da je v dobri psihofizični kondiciji, da razume in pozna bolezen ter sistemsko zdravljenje. Bolnico smo informirali o samem zdravilu, o predvidenem številu aplikacij in jo opozorili, da se mora takoj obrniti na zdravnika ali medicinsko sestro, če sama ne uspe ali ne zmore obvladati stranskih pojavov.

Trastuzumab bolnice večinoma prenašajo brez večjih težav. Najpomembnejši neželeni učinek je okvara srčne mišice, ki je večinoma prehodna. Zaradi tega so bolnice med zdravljenjem napotene na ultrazvočni pregled srca ali ventrikulografijo – izotopno preiskavo, ki ugotovi, kako dobro deluje srčna mišica. Ob odstopanju od pravilnega delovanja srčne mišice je bolnica napotena h kardiologu (Borštnar et al., 2013).

Bolnica je prejemale eno leto trastuzumab, v odmerku 600 mg, kar pomeni 12 aplikacij. Prvih 6 aplikacij trastuzumaba je prejela skupaj s ciklusi kemoterapije.



● 7. aplikacija; aplikacija je potekala s pomočjo aparata, ki ga je nastavila diplomirana medicinska sestra na levi ali desni predel zunanega zgornjega dela stegna. Bolnici smo pred apliciranjem preverili vitalne funkcije (krvni tlak – sistolični naj bi bil največ 150 mm Hg, diastolični pa največ 90 mm Hg, pulz, temperaturo), posneli EKG in ji predstavili vse možne neželene učinke zdravila. Ob pogovoru z bolnico smo se prepričali, da je v dobri psihični in fizični kondiciji. Ukvarja se s svojimi hobiji, druží se s prijateljicami in zelo dobro prenaša samo zdravljenje. Ker ima zdravljenje s trastuzumabom lahko različne neželene učinke, je dobila bolnica zloženko, v kateri so opisani ukrepi pri pojavu učinkov, kot so alergične reakcije, slabost in bruhanje, glavobol, mrzlica, vročina, znaki obolenja srca ter kasnejši neželeni učinki.

Po vsaki končani aplikaciji trastuzumaba smo bolnico opazovali še naslednji dve uri zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov. Bolnici smo ob odhodu domov še enkrat izmerili krvni tlak in pulz.

● 8. aplikacija; še naprej je bilo predvideno nadaljevanje zdravljenja s hormonskim zdravilom. Bolnica je bila hkrati tudi na obsevanju, ki ga je prenašala dobro. Navajala je bolečine pod levim rebrnim lokom, ki so se stopnjevale in niso bile odvisne od pritiska na skelet. Zdravniki so se ob tem odločili za uvedbo hormonskega zdravila Femara® (1 tbl. na dan). Zdravstveno osebje je bolnico ob tem poučilo o vseh neželenih.

● 9. aplikacija; bolnici smo ob vsaki aplikaciji posneli EKG, izmerili vitalne funkcije, odvzeli kri za laboratorij in se z njo pogovorili. Navajala je občasne občutke mrtvičenja, predvsem na podplatih. Zaradi še vedno trajajočih bolečin v predelu reber je dobila napotnico za slikanje reber v dveh projekcijah, ki pa ni pokazalo nobenih posebnosti. Bolnica je ob 9. aplikaciji zaključila zdravljenje z obsevanjem.

● 10. aplikacija; ob tehtanju smo ugotovili, da se je bolnica nekoliko zredila in da se počuti dobro. Še vedno je navajala mravljinčaste in gluhe dlani ob jutrih. Svetovali smo ji razgibavanje in dolge sprehode.

● 11. aplikacija; bolnica je sledila našim nasvetom in potrdila dobro počutje po razgibavanju. Sama aplikacija trastuzumaba je potekala brez težav. Bolnica je prejela recept za tablete (Femara®) in napotnico za UZ srca.

- 12. aplikacija; ob pogovoru je bolnica navajala zbadajoče bolečine pod levo lopatico. Bolnico so bolečine motile pri spanju, za kar je dobila uspavala, proti bolečinam pa analgetike.
- 13. aplikacija; bolnica ni navajala težav, še vedno pa je jemala uspavala zaradi težav s spanjem.
- 14. aplikacija; bolnica je končala z rehabilitacijo v zdravilišču Dobrna, zaradi česar jo je nekoliko bolela desna roka po limfni drenaži. Uspaval ni več jemala, ker je po določenem času opazila srbeče izpuščaje po celotnem telesu. V lekarni si je kupila mastno kremo za telo in prenehala z jemanjem uspaval.
- 15. aplikacija; bolnica je imela občutek okorelosti v sklepih, kar je bilo bolj izrazito v jutranjem delu dneva. Občasno je navajala pojave vročinskih obli-  
vov, ki pa niso bili izraziti. V tem času smo ugotovili tudi povišan krvni tlak in pulz ter rahlo vrtoglavico. Posneli smo ji EKG, ki pa je bil brez posebnosti.
- 16. aplikacija; ob pogovoru smo pri bolnici opazili mavčno longeto na desni roki; povedala je, da je padla na počitnicah v Izoli in si zlomila desno roko, odločila se je za konservativno zdravljenje. Samega dogodka se ne spomni natančno. Oskrbljena je bila v urgentni kirurški ambulanti, kjer pa drugih po-  
škodb niso ugotovili. Opravili so računalniško slikanje glave (CT), ki je bilo brez posebnosti. Tako je bolnica prejela aplikacijo trastuzumaba po protokolu raziskave.
- 17. aplikacija; tokrat je bolnica navajala bolečine v predelu obeh stegen. Bolečine je opisala kot tisoče pikov, koža sama nad predeli posameznih apli-  
kacij ni bila spremenjena oz. je bila brez znakov vnetja. Navedla je prisotnost bolečin predvsem ob spremembi vremena. Bolnica je snela mavčno longeto, zato so bile bolečine v roki nekoliko močnejše kot prej, ko je bila roka imo-  
bilizirana. Navedla je utrujenost, kar je najbrž posledica jemanja hormonskih zdravil. Sama aplikacija trastuzumaba je potekala brez toksičnih pojavov.
- 18. aplikacija; bolnica je razložila, da je bila pri pregledu pri fiziatrinji zaradi razgibavanja poškodovane desne roke, v kateri so bolečine še vedno prisotne. Ugotovili smo, da je roka manj otečena in bolj gibljiva, vendar še ne popolnoma. Tokrat je prejela zadnjo aplikacijo trastuzumaba podkožno.

## SPREMLJANJE BOLNICE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU

Bolnica je bila naročena na kontrolni zdravstveni pregled v ambulanto CBD (Center za bolezni dojk). Ob srečanju z njo smo ugotovili, da je bolnica umirjena, sama je izrazila, da veliko razmišlja o bolezni, vendar je ta ne omejuje. Drugih težav ni navajala. Desna roka je bila popolnoma rehabilitirana in razgibana. Bolnica je bila zadovoljna in optimistična.

### ZAKLJUČEK

Bolnico smo spremljali ves čas zdravljenja, ji stali ob strani, jo bodrili in ji vlivali voljo ter iskali skupne cilje za naprej. Svoje znanje smo uporabili, da smo bolnici prikazali smisel zdravljenja in končni rezultat. Ta rezultat je bil srečna in zadovoljna bolnica. Sama je bila prepričana v ozdravljenje. Ob pogovoru z njo smo zasledili, da je večkrat dvomila v rezultate in v samo raziskavo aplikacije trastuzumaba, čeprav je bil sam način aplikacije hiter in neboleč.

Bolnica je ob zaključenem zdravljenju odkrito povedala, da je primerjala svoje izkušnje z izkušnjami drugih bolnic. Ob branju vseh navedenih neželenih učinkov je občutila strah, vendar jo je pogovor z zdravstvenim osebjem pomiril, saj je zaupala našim izkušnjam in znanju. Zaupanje bolnice je potrditev, da je onkološka zdravstvena nega pomemben del zdravljenja.

### LITERATURA

*Bilban Jakopin C, Čufer T, Žgajnar J. Rak dojk. In. Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Novaković S, Strojani P, Žgajnar J, eds. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009: 299-314.*

*Borštnar S, Bernot M, Horvat M, Jezeršek Novaković B, Mlakar Mastnak D, Ocvrik J. V: Šeruga, B (ur). Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka: kaj morate vedeti. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2014: 24-5.*

*Krist A, Šmitek J (ur). Venski pristopi, odvzemi krvi in dajanje zdravil. Ljubljana: Univerzitetni klinični center; 2008: 136-144.*





**Herceptin® SC**  
trastuzumab  
subkutani

## **Bolniki in zdravstveni delavci so izbrali subkutano obliko zdravila Herceptin®<sup>1</sup>**

Herceptin® 600 mg raztopina za injiciranje v viali:<sup>2</sup>

- fiksni odmerek 600 mg vsake 3 tedne
- odmerka ni potrebno prilagajati telesni masi bolnikov
- uvajalni odmerek ni potreben
- predpripravljena raztopina
- aplikacija v 2 do 5 minutah

### Literatura:

1. Pivot X, Gligorov J, Muller V in sod. Preference for subcutaneous or intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PreffHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14:962-970.
2. Herceptin 600 mg raztopina za injiciranje v viali, Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopano dne 16.1.2015 na: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf).

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Herceptin ali 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Herceptin zanosi, vas prosimo, da to takoj sporočite v oddelek za zbiranje varnostnih informacij podjetja Roche na tel.: 01 3602 600 ali po e-pošti: slovenia.drugsafety@roche.com. Prosili vas bomo za dodatne informacije o izpostavljenosti zdravilu Herceptin med nosečnostjo in v prvem letu otrokovega življenja. Informacije bodo podjetju Roche omogočile boljše razumevanje varnosti uporabe zdravila Herceptin in s tem bodo ustrezno obveščeni tudi regulatorni organi, zdravstveni delavci in bolniki.

### **Opozorila za nosečnice in bolnice, ki bi lahko zanosile**

- Uporabi zdravila Herceptin se je med nosečnostjo treba izogibati, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod. Podatkov o uporabi zdravila Herceptin pri nosečnicah je malo in varna uporaba zdravila Herceptin med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana.
- Podatkov o vplivu na plodnost ni.
- V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri nosečnicah, ki so prejemale zdravilo Herceptin, poročali o primerih motenj v rasti plodovih ledvic in/ali njihovem delovanju v povezavi z oligohidramnijem, od katerih so bili nekateri povezani s smrtno hipoplazijo pljuč pri plodu.
- Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Herceptin preverite ali je bolnica morda noseča. Ženske, ki so v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Herceptin ter vsaj še 7 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Bolnice, ki zanosijo med zdravljenjem z zdravilom Herceptin ali v 7 mesecih po zadnjem odmerku, je potrebno spremljati glede oligohidramnija.
- Ni znano, ali se pri ljudeh zdravilo Herceptin izloča v materino mleko. Ker se humani IgG izloča v materino mleko, potencialni škodljivi vpliv na otroka pa ni znan, ženske ne smejo dojeti med zdravljenjem z zdravilom Herceptin in še 7 mesecev po zadnjem odmerku.