

DOBROBITI PODKOŽNE APLIKACIJE BIOLOŠKEGA ZDRAVILA V ONKOLOGIJI

The benefits of administering biological medicines subcutaneously

Snežana Umičević, dipl. m. s.

Onkološki inštitut Ljubljana,
Enota ambulantna kemoterapija in dnevna bolnišnica

sumicevic@onko-i.si

IZVLEČEK

Zdravljenje z biološkimi zdravili je postalo prilagojeno bolnikom z rakom. Dostop do bioloških zdravil je podaljšal njihovo preživetje in napovedal izboljšanje kakovosti njihovega življenja. Bolniki lahko biološka zdravila prejemajo na različne načine. Zdravljenje je dolgotrajno in včasih traja tudi vse življenje. Eden od bolj prijaznih aplikacij bioloških zdravil, ki kaže svojo prednost z vidika bolnika in tudi z vidika medicinske sestre, je zagotovo aplikacija pod kožo. Poseg je manj boleč in predvsem traja krajši čas, kar zagotovo vpliva na bolnikovo počutje in ritem življenja. Ko smo primerjali različne aplikacije biološkega zdravila rituksimab (MabThera®) in zdravila trastuzumab (Herceptin®), se je izkazalo, da so podkožne oblike aplikacij zdravila zaradi enotnega odmerka, racionalne uporabe pripomočkov, manj boleče aplikacije, racionalne izrabe prostora in lažje obravnave bolnikov boljše kot aplikacija teh zdravil v žilo.

Ključne besede: tarčna zdravila, biološka zdravila, aplikacija, rituksimab (MabThera®), trastuzumab (Herceptin®)

ABSTRACT

Treatment with biological medicines has become customized to cancer patients. Access to biological medicines has prolonged the survival of cancer patients and improve their quality of life. Biological medicines can be received in many ways. The treatment is prolonged and sometimes lasts for a lifetime. One of the most friendly applications of biological medicines, which shows its advantage from the point of view of the patient and nurse, is certainly an application under the skin. The procedure is less painful and takes less time, which certainly affects patient's well-being and the rhythm of life. When we compare the applications of rituximab (MabThera®) with trastuzumab (Herceptin®), it has been shown that subcutaneous application is much better because of a single dose, rational use of devices, less painful applications, rational space use and easier treatment of patients than application of these drugs into the vein.

Keywords: target medication, biological medication, application, rituksimab (MabThera®), trastuzumab (Herceptin®)

UVOD

Uvedba bioloških, predvsem tarčnih, zdravil omogoča spoprijemanje z boleznimi, ki so še pred nekaj desetletji veljale za neobvladljive. Zdravljenje s tarčnimi zdravili ali tako imenovano individualizirano zdravljenje raka, ki je prilagojeno lastnostim vsakega posameznega bolnika in biologiji njegovega raka, sta številne rakave bolezni spremenila v zazdravljive kronične bolezni (Čufer, 2016).

S tarčnimi zdravili poskušamo vplivati na strukture v rakavi celici in 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, spodbujamo imunski sistem in omogočamo dostavo drugih učinkovitih zdravil v rakavo celico (Šeruga, 2015). Tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo, ki je v rakavih celicah veliko bolj izražena kot v zdravih,

zato so bolj selektivna in imajo manj neželenih učinkov (Ocvirk, 2017). Tarčna zdravila delimo na skupini monoklonskih protiteles in majhnih molekul. Monoklonska protitelesa spadajo med t. i. biološka zdravila, ki v najožjem pomenu vključujejo izdelke, nastale z uporabo živih organizmov oziroma njihovih sistemov 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, z uporabo tehnologije rekombinantne DNK (Šeruga, 2015). Monoklonska protitelesa so glikoproteini, ki jih je treba aplicirati parenteralno, torej v obliki infuzij ali injekcij. Na ta način se izognemo prebavnemu traktu, kjer bi prebavni sokovi razgradili monoklonsko protitelo. Prva monoklonska protitelesa, ki so se uporabljala kot zdravila, so bila v celoti glodavska (mišja). S postopki genskega inženiringa danes proizvajamo monoklonska protitelesa bolj ali manj podobna humanim protitelesom. Mehanizem delovanja monoklonskih protiteles je zelo zapleten (Šeruga, 2015). Po mnenju strokovnjakov, zdravili rituksimab in trastuzumab pomenita revolucionarni preboj na področju zdravljenja raka, prvo na področju zdravljenja ne-Hodgkinovih limfomov in drugo na področju zdravljenja HER-2 pozitivnega raka dojke.

Aplikacija bioloških zdravil v žilo ali pod kožo

Do prihoda rituksimaba (zdravilo Mabthera®) in trastuzumaba (zdravilo Herceptin®) v poznih 90-ih letih v ZDA, je 10-letno preživetje bolnikov z difuznim velikoceličnim B limfomom, zdravljenih zgolj s kemoterapijo, znašalo 28 %. Z dodatkom zdravila rituksimab (zdravilo Mabthera®), pa se je delež preživelih skoraj podvojil (Coiffier, et al., 2010). Tudi zdravilo trastuzumab (zdravilo Herceptin®) je omogočilo, da 10 let po zdravljenju brez bolezni živi 69 % bolnic z zgodnjim rakom dojke, pri katerih ugotovijo prekomerno izraženost HER-2 beljakovine in pri katerih je brez zdravljenja pričakovati hiter potek bolezni. Najpogostejši neželeni učinki zdravil, ki se aplicirajo intravensko, so infuzijske alergijske reakcije. Za zdravilo rituksimab (Mabthera®) je navedeno, da so o znakih in simptomih reakcije, povezanih z infuzijo, poročali pri več kot 50 % bolnikov v kliničnih preizkušanjih. Zato je pred vsako infuzijo zdravila rituksimab

(Mabther®) potrebno dati premedikacijo, ki vključuje analgetike/antipiretike in antihistaminike (European Medicines Agency, 2018b). Ob dokazani primerljivi učinkovitosti in v izogib infuzijskim alergijskim reakcijam ter večjem prihranku na času tako za bolnike kot zdravstveno osebje se trend aplikacije bioloških zdravil v novejšem času premika v smer podkožne uporabe (Body JJ. et al., 2017). Pri različnih aplikacijah monoklonskih protiteles ima medicinska sestra 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 (Slakan & Dobnik, 2015).

Kakovost življenja onkološkega bolnika se je z uvedbo tarčnih zdravil zelo izboljšala. Onkološki bolnik lahko danes preživlja dneve brez bolečin, je gibljiv, sposoben za opravljanje vseh aktivnosti, ki delajo življenje polno in smiselno. Zdravljenje pa je kljub vsemu dolgoročno in pogosto traja vse življenje, zato v ospredje prihaja tudi način aplikacije zdravil. Bolniku, ki hodi na zdravljenje več let in prejema zdravila na tri tedne ali manj, se vozi na zdravljenje od daleč, je način in čas prejemanja zdravila zelo pomemben (De Cock, et al., 2016b). Od leta 2016 v onkologiji uporabljamo novi obliki protiteles trastuzumaba (Herceptin®) in rituksimaba (Mabthera®) za aplikacijo v podkožje. V primerjavi z obliko omenjenih zdravil za aplikacijo v veno je podkožna oblika enostavnejša za uporabo, odmerek je fiksni, čas aplikacije je krajši in predvsem prijaznejši za bolnike (Pivot, X. et al., 2013). Vbrizganje obeh zdravil v podkožje omogoča poleg večkratne koncentracije zdravila v manjšem volumnu encimski sistem, ki olajša prehod velikih in kompleksnih struktur monoklonskih protiteles skozi matriks podkožja (Liewer & Huddleston, 2015). Podkožna oblika obeh tarčnih zdravil vsebuje humano hialuronidazo, encim, ki ga uporabljamo za povečanje disperzije in absorpcije sočasno dajanih subkutanih zdravil (European Medicines Agency, 2018a). Primer podkožne oblike tarčnega zdravila trastuzumab (Herceptin®) se uporablja le za bolnike z metastatskim ali zgodnjim rakom dojk, katerih tumorji imajo ali čezmerno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2, določeno s točno in validirano metodo: 5 ml

raztopine, ki vsebuje 600 mg učinkovine, pripravimo v 10-ml injekcijski brizgi z navojem. 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 menjati 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. Podkožna oblika se lahko uporablja od prvega odmerka dalje. Znano je, da se tudi pri dajanju podkožne oblike zdravila trastuzumab pojavijo reakcije, vendar o resnih neželenih reakcijah, povezanih z aplikacijo, v kliničnih preskušanih podkožne oblike zdravila niso poročali. Bolniki morajo biti pod nadzorom šest ur po prvem injiciranju zdravila in dve uri po nadaljnjih. Zdravilo apliciramo 5 minut (European Medicines Agency, 2018a). Podkožna oblika zdravila rituksimab (Mabthera®) je indicirana za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom rituksimab je indicirano za zdravljenje bolnikov s folikularnimi limfomi, ki se odzovejo na indukcijsko zdravljenje. Zdravilo je indicirano za zdravljenje bolnikov s CD20-pozitivnim difuznim velikoceličnim B ne-Hodgkinovim limfomom v kombinaciji s kemoterapijo CHOP (ciklofosamid, doksirubicin, vinkristin, prednizolon). Vsi bolniki morajo predhodno prejeti polni odmerek zdravila rituksimab v obliki intravenske infuzije. Zato lahko zdravilo 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. Injekcijo mu 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 5 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. To so bolj občutljivi ljudje, ki so nagnjeni preobčutljivostnim reakcijam na druga zdravila ali pa so že imeli takšno reakcijo pri intravenozni aplikaciji istega zdravila. Preden bolnik odide, ga poučimo, da svojega zdravnika nemudoma obvesti ob pojavitvi naslednjih simptomov: težave z dihanjem, otekel jezik ali grlo,

bruhanje ali neenakomerno bitje srca, saj so ti lahko pokazatelji alergijske reakcije (European Medicines Agency, 2018b). Aplikacijo zdravil izvaja ali nadzoruje medicinsko osebje, izključno na podlagi naročila zdravnika in v skladu s sprejetimi standardi in postopki. Poleg tega mora imeti zdravstvena organizacija – bolnišnica – sprejete standarde, ki zagotavljajo varnost bolnikov in kakovost zdravljenja z zdravili (Mitrovič, 2012).

Z dobro tehniko injiciranja lahko naredimo bolnikovo izkušnjo manj bolečo in se izognemo nepotrebnim zapletom. Za vse podkožne injekcije je enako kot za intravensko aplikacijo pomembna uporaba aseptičnih postopkov, kamor sodi umivanje in razkuževanje rok pred začetkom priprave in aplikacije zdravila, priprava vbodnega mesta ter uporaba rokavic. Najpogostejše mesto za podkožno dajanje zdravil je predel stegna. Kot aplikacije navadno znaša 45° (Hunter, 2008).

Podatki iz raziskav Time and Motion (De Cock, et al., 2016a), Prefmab (Rummel, et al., 2017) ter PrefHer (Pivot, et al., 2013) so pokazali, da bi kar 9 od 10 bolnikov izbralo podkožno obliko zdravila trastuzumab (Herceptin®) in 8 od 10 podkožno zdravilo rituksimab (Mabthera®) (Pivot, et al., 2013). Kot glavni razlog za svojo odločitev je skoraj 78 % bolnikov s podkožno obliko zdravila trastuzumab (Herceptin®) odgovorilo, da gre v prvi vrsti za prihranek časa ter v 30 % za manj bolečo in bolj prijetno aplikacijo. Podobno so bolniki s podkožno obliko zdravila rituksimab (Mabthera®), kot pomembno za njihovo odločitev, navedli prihranek na času v 69 % in prijetnejše počutje v 37 % (Rummel, et al., 2017). V klinični raziskavi Time and Motion (De Cock, et al., 2016a), ki je potekala tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana, smo pri nadomeščanju intravenske aplikacije s podkožno prihranili 2,5 ure na aplikacijo zdravila Mabthera®. Izračunan časovni prihranek pomeni, da na leto lahko namesto enega bolnika z limfomom obravnavamo tri bolnike. Podobno so poročali tudi za zdravilo Herceptin® (De Cock, et al., 2016a).

Aplikacija bioloških zdravil pod kožo ali v žilo – primerjava

Za varno in učinkovito aplikacijo bioloških zdravil v podkožje medicinske sestre potrebujejo znanje in ustrezne spretnosti. Poznati morajo zdravila, ki jih bolnik prejema in se seznaniti z bistvenimi farmakološkimi lastnostmi zdravil, preden pristopijo k izvajanju zdravljenja z zdravili ali učenju bolnika, kako prepozna neželene učinke. Bolnik se ob ustrezni zdravstveni vzgoji s strani medicinske sestre seznani z biološkim zdravilom. Medicinska sestra mora poznati neželene učinke posameznih bioloških zdravil, znati mora ustrezno pripraviti zdravilo in ga na ustrezen način aplicirati. Nato sledi ustrezen čas opazovanja bolnika, odvisno od posameznega biološkega zdravila (Slakan & Dobnik, 2015).

Najpogostejši neželeni učinek biološkega zdravila, ki ga apliciramo pod kožo, je lokalna reakcija na mestu vboda, ki se po navadi kaže z enim ali več znaki, kot so prehodna rdečina in/ali pekoč občutek, manjša podplutba, oteklina in bolečina. Največkrat se razvije v prvih štirih tednih zdravljenja in traja največ teden dni, zaceli se brez brazgotine (European Medicines Agency, 2018b).

Primerjava podkožne aplikacije bioloških zdravil z aplikacijo zdravil v žilo z vidika bolnika in tudi vidika medicinske sestre, ki zdravilo pripravlja in aplicira, je vsekakor na strani podkožnega apliciranja zdravila (Pivot, et al., 2013).

Rituksimab s.c. (MabThera® s.c.)

Tabela 1: Vidik bolnika

PREDNOSTI	SLABOSTI
<ul style="list-style-type: none">• krajši čas aplikacije rituk simaba s.c. (5 minut);• manj invaziven, neboleč poseg;• premedikacija per os v obliki tablet;• omogočena mobilnost bolnikov pred in po aplikaciji.	<ul style="list-style-type: none">• dvomi, ki se porajajo o učinkovitosti rituksimaba s.c.

Tabela 2: Vidik medicinske sestre

PREDNOSTI	SLABOSTI
<ul style="list-style-type: none">• krajši čas priprave na aplikacije;• manj pripomočkov;• manj rokovanja z zdravilom (oporečnost zdravila);• krajši čas aplikacije, ko si neposredno pri bolniku;• krajši čas zasedanja prostora/postelje;• neinvaziven poseg;• usmerjenost k pogovoru z bolnikom;• manjša možnost napak, enaka doza za vse bolnike, enotno pakiranje;• manjša možnost pojava alergične reakcije.	<ul style="list-style-type: none">• večja možnost vboda z ostrim predmetom/kovinsko iglo pri aplikaciji.

Tabela 3: Časovna primerjava različnih aplikacij rituksimaba (MABTHERE®)

INTRAVENOZNO	POD KOŽO
<p><i>Čas trajanja celotne aplikacije / zasedanje prostora</i></p> <p><i>Premedikacija + aplikacija zdravila + opazovanje</i></p>	<p><i>Čas trajanja celotne aplikacije / zasedanje prostora</i></p> <p><i>Premedikacija + aplikacija zdravila + opazovanje</i></p>
<p><i>150 minut</i></p>	<p><i>80 minut</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • bolnik priklopljen na kontinuirano aplikacijo preko intravenozne infuzije; • zasedanje prostora 150 minut. 	<ul style="list-style-type: none"> • aplikacija zdravila v trebuh; • 6 minut; • zasedanje prostora 21 minut.
<ul style="list-style-type: none"> • priprava bolnika /premedikacija; • intravenozno 60 minut; • bolnik priklopljen na infuzijo 150 minut. 	<ul style="list-style-type: none"> • priprava bolnika /premedikacija v obliki tablet 60 minut; • bolnik je mobilen in ne zaseda prostora.
<ul style="list-style-type: none"> • priprava zdravila in infuzije s premedikacijo; • 20 minut; • pripomočki (različne viala z zdravilom, brizgalka z navojem, igle za aspiracijo zdravil, infuzijske platenke, infuzijski sistemi, material za venski dostop in oskrbo venskega dostopa). 	<ul style="list-style-type: none"> • priprava zdravila in premedikacije v obliki tablet – 5 minut; • pripomočki (ena viala z zdravilom, brizgalka z navojem, igla za aspiracijo zdravila, igla za aplikacijo zdravila, material za razkuževanje vbodnega mesta na trebuhu).
<ul style="list-style-type: none"> • Opazovanje – po naročilu zdravnika. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opazovanje – 15 minut.

Trastuzumab s.c. (Herceptin®s.c.)

Tabela 4: Vidik bolnika

PREDNOSTI	SLABOSTI
<ul style="list-style-type: none">• krajši čas aplikacije zdravila s.c. – 5 minut;• manj invaziven, neboleč poseg;• venski dostop ni potreben;• mobilnost bolnikov pred in po aplikaciji;	<ul style="list-style-type: none">• dvomi, ki se porajajo o učinkovitosti zdravila s.c.

Tabela 5: Vidik medicinske sestre

PREDNOSTI	SLABOSTI
<ul style="list-style-type: none">• krajši čas priprave na aplikacijo, manj pripomočkov;• manj rokovanja z zdravilom (oporečnost zdravila);• krajši čas aplikacije, ko si neposredno pri bolniku;• krajši čas zasedanja prostora/postelje;• neinvaziven poseg, lažja dostopnost do mesta aplikacije na stegnu;• več časa za pogovor z bolnikom manjša možnosti napak, enaka doza za vse bolnike, enotno pakiranje.	<ul style="list-style-type: none">• večja možnost vboda z ostrim predmetom/kovinske igle pri aplikaciji.

Tabela 6: Časovna primerjava različnih aplikacij trastuzumaba (HERCEPTINA®)

INTRAVENOZNO	POD KOŽO
<i>Čas trajanja celotne aplikacije</i> <i>Aplikacija zdravila + zasedanje prostora</i>	<i>Čas trajanja celotne aplikacije</i> <i>Aplikacija zdravila + zasedanje prostora</i>
<i>30 - 90 minut</i>	<i>15 minut</i>
<ul style="list-style-type: none"> • bolnik priklapljen na kontinuirano aplikacijo preko intravenske infuzije; • zasedenost prostora – 90 minut. 	<ul style="list-style-type: none"> • aplikacija zdravila v stegno – 5 minut; • zasedanje prostora – 5 minut.
<ul style="list-style-type: none"> • priprava zdravila; • pripomočki (viale s prahom, ki ga je potrebno rekonstruirati, brizgalke z navojem, igle za aspiracijo zdravil, infuzijske platenke, infuzijski sistemi, material za venski dostop in oskrbo venskega dostopa, tekočina za rekonstrukcijo zdravila); • 20 minut. 	<ul style="list-style-type: none"> • priprava zdravila; • pripomočki (ena viala z zdravilom s. c.), brizgalka z navojem, igla za aspiracijo zdravila, igla za aplikacijo zdravila, material za razkuževanje vbodnega mesta na stegnu); • 5 minut.
<ul style="list-style-type: none"> • Opazovanje (po nekaterih smernicah ni potrebno): - 6 ur po prvi aplikaciji, - 2 uri ali manj po nadaljnjih aplikacijah. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opazovanje (po nekaterih smernicah ni potrebno): - 6 ur ali manj po prvi aplikaciji, - 2 uri ali manj po nadaljnjih aplikacijah.

ZAKLJUČEK IN DISKUSIJA

Upoštevajoč rezultate raziskave Time and Motion (De Cock, et al., 2016a), ki se je izvajala tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letu 2016 in po rezultatih iz drugih bolnišnic v Sloveniji in v tujini, lahko povzamemo dobrobiti podkožnih aplikacij rituksimaba (Mabthere®) in trastuzumaba (Herceptina®), ki predvsem vplivajo na kakovost življenja bolnika in čas, preživet v bolnišnici. Kakovostno življenje bolnika z rakom je danes v veliki meri odvisno od časa, ki ga bolnik preživi v domačem okolju. Biološka zdravila so podaljšala dobo preživetja in v ospredje prihaja tudi

način aplikacije zdravil. Možnost, da lahko enako zdravilo, ki ima enak učinek, apliciramo na manj invaziven način, sigurno vpliva na prijaznejše zdravljenje bolnika z rakom. Z vidika bolnika je aplikacija biološkega zdravila pod kožo hitrejša, manj boleča in skoraj ne moti njegovega ritma življenja. Iz raziskav lahko povzamemo, da medicinske sestre oz. zdravstveno osebje dajejo prednost podkožni aplikaciji bioloških zdravil, ki so enostavnejša za uporabo, aplikacijo, obravnava bolnika traja krajši čas, brez resnejših zapletov ali neželenih učinkov.

LITERATURA

Body, J.J., Gatta, F., De Cock, E., Tao, S., Kritikou, P., Wimberger, P., et al. 2017. An observational time and motion study of denosumab subcutaneous injection and zoledronic acid intravenous infusion in patients with metastatic bone disease: results from three European countries. *Support Care Cancer*, 25(9), pp. 2823–2832.

Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I., Castaigne, S., et al., 2010. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 116(12), pp. 2040–2045.

Čufer, T., 2016. Novi pristopi k zdravljenju ter raziskovanju raka in dostop do teh zdravljenj. In: Marinček Garić G. ed. *Aktualno! Onkološke teme in dileme: zbornik prispevkov z recenzijo. 43. Strokovni seminar; Otočec 8. In 9. April 2016*. 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, pp. 59–69.

De Cock, E., Kritikou, P., Sandoval, M., Tao, S., Wiesner C., Carella, AM., et al., 2016a. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One*, 11(6).

De Cock, E., Pivot, X., Hauser, N., et al., 2016b. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Medicine*, 5(3), pp. 389–397.

European Medicines Agency, 2018a. Herceptin®- povzetek glavnih značilnosti zdravila. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf [9. 2018].

European Medicines Agency, 2018b. Mabthera®- povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopno na; http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [9. 2018].

Hunter, J., 2008. Subcutaneous injection technique. *Nursing Standard*, 22 (21), pp. 41–44).

Liewer, S. & Huddleston, A.N., 2015. Oral targeted therapies; managing drug interactions enhancing adherence and optimizing medication safety in Lymphoma patients. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 15(4), pp. 453–464.

Mitrovič, S., 2012. Ravnanje z zdravili- nadzor, priprava in dajanje. In: Kvas, A., et al. eds. Predpisovanje zdravil – izziv medicinskim sestram za prihodnost?: zbornik prispevkov. Ljubljana: Društvo medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov, pp. 59–67.

Ocvirk, J., 2017. Sistemsko zdravljenje raka včeraj, danes, jutri. In: Marinček Garič G. ed. *Onkološka zdravstvena nega včeraj, danes, jutri: zbornik prispevkov z recenzijo. 44. strokovni seminar, Otočec 21. in 22. april 2017*. 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, pp. 53–63.

Pivot, X., Gligorov, J., Müller, V., Barrett-Lee, P., Verma, S., Knoop, A., et al., 2013. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncology*, 14(10), pp. 962–970.

Rummel, M., Kim, T.M., Aversa, F., Brugger, W., Capochiani, E., Plenteda, C., et al., 2017. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Annals of Oncology*, 28(4), pp. 836–842.

Slakan, D. & Dobnik, K., 2015. Načini prejemanja tarčnih zdravil. In: Marinček Garič, G., ed. *Tarčna zdravila – trendi in novosti. 42. Strokovni seminar, Zreče 10. in 11. April 2015*. 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, pp. 47–58.

Šeruga, B., 2015. Vrste onkoloških tarčnih zdravil. In: Marinček Garič, G. ed. *Tarčna zdravila – trendi in novosti: zbornik prispevkov z recenzijo. 42. Strokovni seminar. Zreče 10. in 11. april 2015*. 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, pp. 15–24.

IZJAVA O OMEJITVI ODGOVORNOSTI:

„Sponzor predavanja je družba Roche. Informacije v predstavitvi so namenjene samo strokovni javnosti. Vsebina predstavitve je neodvisno strokovno mnenje avtorja in ne izraža nujno mnenja in stališča naročnika. Družba Roche podpira uporabo svojih zdravil v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SmPC).“