



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA PRI VODENJU BOLNIKA Z MALIGNO BOLEZNIJO

Onkološki inštitut Ljubljana
19. april 2013

Strokovni in organizacijski odbor:

prof. dr. Branko Zakotnik, dr.med.

prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

dr. Simona Borštnar, dr.med.

dr. Breda Škrbinc, dr.med.

dr. Boštjan Šeruga, dr.med.

mag. Erika Matos, dr.med.

Prim. Jožica Červek, dr.med.

Maja Ebert Moltara, dr.med.

Urednika zbornika:

mag. Erika Matos, dr.med.

Maja Ebert Moltara, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Sekcija za internistično onkologijo pri SZD

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut

Ljubljana

Ljubljana, 2013

PROGRAM SREČANJA

09.00: Uvod

Moderator: Zakotnik

09.05 Bisfosfonati in denosumab (*indikacije, neželeni učinki, predpisovanje, aplikacija*) (Škrbinc, Borštnar)

09. 35 NET in somatostatinski analogi (*indikacije, neželeni učinki, predpisovanje, aplikacija*) (Ocvirk, Boc)

10.05 LH-RH analogi (*indikacije, neželeni učinki, predpisovanje, aplikacija*) (Matos, Mencinger)

10.35 – 11.00 Odmor

Moderator: Šeruga

11.00 Podporno zdravljenje najpogostejših simptomov napredovale maligne bolezni (Moltara Ebert)
Prikaz primera (Pahole Goličnik, Moltara Ebert, Červek)

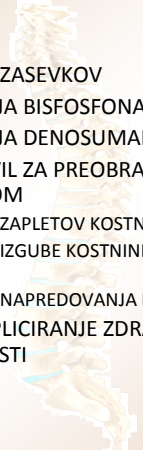
12.00 Obravnava bolnika s febrilno nevtropenijo (Jezeršek Novaković)
Prikaz primera (Strojnik, Jezeršek Novaković)

13.00 Zaključek



Bisfosfonati in denosumab:
indikacije, neželeni učinki, predpisovanje,
aplikacija

Simona Borštnar in Breda Škrbinc
19. april 2013

- 
1. BREME KOSTNIH ZASEVKOV
 2. NAČIN DELOVANJA BISFOSFONATOV
 3. NAČIN DELOVANJA DENOSUMABA
 4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI PRI BOLNIKIHZ RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE ZAPLETOV KOSTNIH ZASEVKOV
 - b) PREPREČEVANJE IZGUBE KOSTNINE MED ZDRAVLJENJEM RAKA
 - c) PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA RAKA?
 5. HRANJENJE IN APLICIRANJE ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

- 
1. BREME KOSTNIH ZASEVKOV
 2. NAČIN DELOVANJA BISFOSFONATOV
 3. NAČIN DELOVANJA DENOSUMABA
 4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI PRI BOLNIKIHZ RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE ZAPLETOV KOSTNIH ZASEVKOV
 - b) PREPREČEVANJE IZGUBE KOSTNINE MED ZDRAVLJENJEM RAKA
 - c) PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA RAKA?
 5. HRANJENJE IN APLICIRANJE ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

Pogostnost kostnih zasevkov pri različnih vrstah raka

TIP TUMORJA	ODSTOTEK BOLNIKOV S KOSTNIMI ZASEVKI
multipli mielom	70-95%
rak dojke	65-75%
rak prostate	65-75%
pljučni rak	30-40 %
rak ledvice	20-25%
raki prebavil	10-30%

Coleman RE. Cancer Treat Rev 2001

Posledice kostnih zasevkov

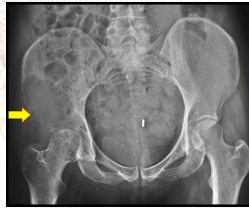
- Bolečine
- Patološki zlomi
- Utesnitveni sindromi
- Hiperkalcemija

- Motnje pokretnosti
- Slabšanje kvalitete življenja

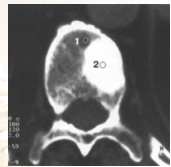
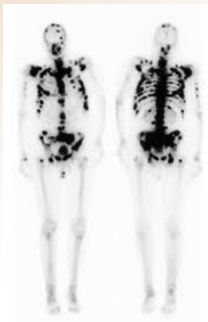
Diagnoza kostnih zasevkov

- ◆ Klinični znaki zasevkov:
 - najpogosteje lokalizirana bolečina,
 - hiperkalcemičen sindrom, patološki zlom ali kompresija hrbtenjače
- ◆ Laboratorijske preiskave:
 - pogosto zvišana vrednost alkalne fosfataze,
 - lahko zvišana vrednost serumskega kalcija
- ◆ Slikovne diagnostične preiskave:
 - scintigram skeleta
 - RTG slikanje
 - dopolnilni metodi: CT, NMR

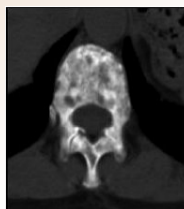
Osteolitični kostni zasevki



Osteoblastni kostni zasevki



Kostni zasevki mešanega tipa



Zdravljenje kostnih zasevkov

- ◆ specifično sistemsko zdravljenje (hormonskima zdravila, kemoterapija, biološka zdravila)
- ◆ zdravljenje z učinkovito analgezijo
- ◆ Zdravljenje z bisfosfonati ali z denosumabom
- ◆ paliativno obsevanje področij bolečin in grozečih patoloških zlomov

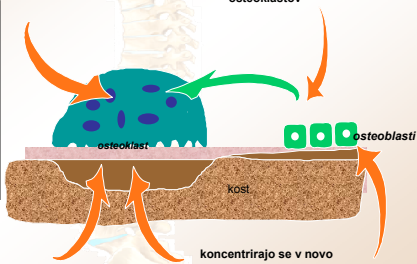
1. BREME KOSTNIH ZASEVKOV
 2. NAČIN DELOVANJA BISFOSFONATOV
 3. NAČIN DELOVANJA DENOSUMABO
 4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREGRETOGOSTI IN POKOŠČI BOLNIKI Z RAKOM
 - a) - PREPREČEVANJE PATOLOŠKIH ZLMOV
 - b) - PREPREČEVANJE PATOLOŠKIH ZLMOV MED ZDRAVLJENIEM
5. PREDPOVEDI PATOLOŠKIH ZLMOV
6. PREDPOVEDI PATOLOŠKIH ZLMOV
7. PREDPOVEDI PATOLOŠKIH ZLMOV
8. PREDPOVEDI PATOLOŠKIH ZLMOV
9. PREDPOVEDI PATOLOŠKIH ZLMOV
10. PREDPOVEDI PATOLOŠKIH ZLMOV

Mehanizem delovanja bisfosfonatov

zavirajo delovanje osteoklastov: migracijo in osteolitčno aktivnost ter pospešijo njihovo apoptozo

modulirajo signalno pot od osteoblastov do osteoklastov

- > Zavirajo delovanje OK
- > Intenzivirajo učinek citostatikov
- > Zavirajo angiogenezo
- > Pospešujejo apoptozo
- > Zavirajo metaloproteinaze
- > Zavirajo invazijo tumorskih celic

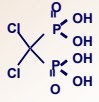


lokalno izločanje med resorpcijo kosti

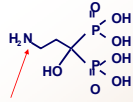
koncentrirajo se v novo nastali kosti in pod osteoblasti

Struktura bisfosfonatov

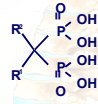
Klodronat (peroralna oblika)



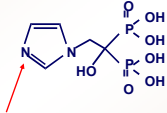
Pamidronat (i.v.)



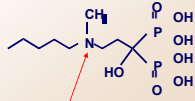
PIROFOSFAT



Zoledronat (i.v.)



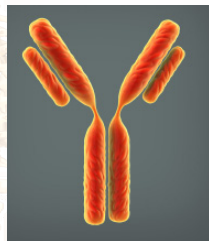
Ibandronat (i.v. + p.o.)

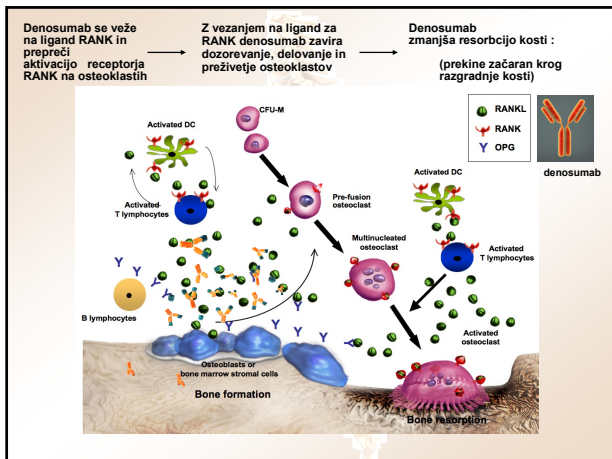


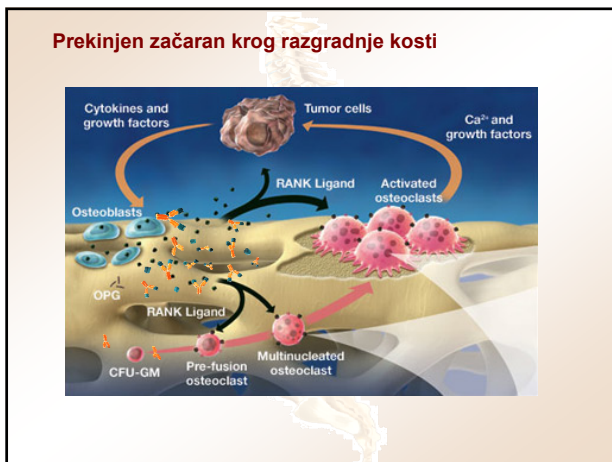
1. BREME KOSTNIH ZASEKOV
 2. NAČIN DELOVANJA BIFOSFONATOV
 3. NAČIN DELOVANJA DENOSUMABA
 4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREPREČEVANJE KOSTNIH ZASEKOV
BOLNIKIHZ RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE KOSTNIH ZASEKOV PRI ZDRAVLJENJU
 - b) PREPREČEVANJE KOSTNIH ZASEKOV MED ZDRAVLJENJEM
5. KAKO VARNI ZDRAVILNI POMOČNIK ZA
TRAVNIŠKA ZDRAVILA ZA

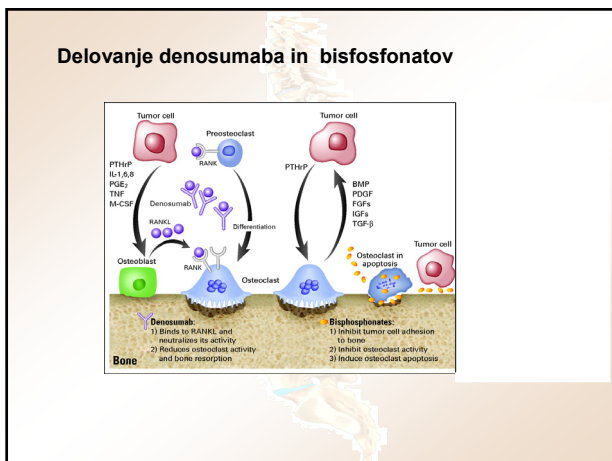
Denosumab

Humano monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto in specifičnostjo veže na ligand za RANK (receptor za vezavo nuklearnega dejavnika κ B)









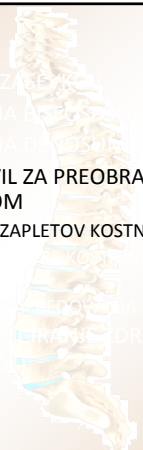


1. BREME KOSTNIH ZASEVKOV
2. NAČIN DELOVANJA BIFOSFONATOV
3. NAČIN DELOVANJA DROG KOSTI
4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI PRI BOLNIKIHZ RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE ZAPLETOV KOSTNIH ZASEVKOV
 - b) PREPREČEVANJE ZAPLETOV KOSTNIH ZASEVKOV MED ZDRAVLJENJEM

5. VARNOSTNA UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

6. VARNOSTNA UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

7. VARNOSTNA UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI



1. BREME KOSTNIH ZASEVKOV
2. NAČIN DELOVANJA BIFOSFONATOV
3. NAČIN DELOVANJA DROG KOSTI
4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI PRI BOLNIKIHZ RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE ZAPLETOV KOSTNIH ZASEVKOV
 - b) PREPREČEVANJE ZAPLETOV KOSTNIH ZASEVKOV MED ZDRAVLJENJEM

5. VARNOSTNA UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

6. VARNOSTNA UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

7. VARNOSTNA UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI

Bisfosfonati pri preprečevanju zapletov kostnih zasevkov (ZKZ)

- Številne klinične raziskave, večinoma narejene v letih 2000-2005, so preučevale vlogo bisfosfonatov v preprečevanju zapletov kostnih zasevkov pri solidnih rakih, največ pri raku dojke in raku prostate



Bolniki s solidnimi raki in zasevki v kosteh

bisfosfonat

Placebo ali: brez zdravljenja

BISFOSFONATI: zmanjšanje tveganja ZKZ pri raku dojke

Vrsta bisfosfonata	Število bolnikov	Zmanjšanje tveganja za ZKZ	p
zoledronska kislina 4 mg i.v. na 3 tedne	227	41%	0.0015
pamidronat 90 mg i.v. na 3 tedne	751	23%	0.000017
ibandronat 6mg i.v. na 3 tedne	462	20%	0.014
ibandronat 50 mg p.o. dnevno	564	15%	0.079
klodronat p.o. 1600 mg po	422	11.7 %	0.036
skupaj	2426	20%	0.001

Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Cochrane Database Syst Rev. 2012

BISFOSFONATI: zmanjšanje tveganja ZKZ pri raku prostate

Vrsta bisfosfonata	Število bolnikov	Zmanjšanje tveganja za ZKZ	p
zoledronska kislina 4 mg i.v. na 3 tedne	643	29%	$P = 0.021$
pamidronat 90 mg i.v. na 3 tedne	378	ni razlike v pogostosti ZKZ	
klodronat p.o.	3 raziskave 75+ 311+ 204	ni razlike v pogostosti ZKZ	
etidronat p.o.	57	ni razlike v pogostosti ZKZ	

Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002

BISFOSFONATI: zmanjšanje tveganja zapletov zaradi kostnih zasevkov pri drugih solidnih rakih

V randomizirano raziskavo primerjave zoledronske kisline vs. brez je bilo vključenih 773 bolnikov s solidnimi raki razen raka dojke in prostate:

- > ne drobnocelični rak pljuč (50%),
- > drobnocelični rak pljuč (7%),
- > rak ledvice (10%),
- > rak neznanega izvora (7%),
- > ostali ostali solidni raki (24%)

Vrsta bisfosfonata	Število bolnikov	Zmanjšanje tveganja za ZKZ	p
zoledronska kislina 4 mg i.v. na 3 tedne	773	31%	$P = 0.003$

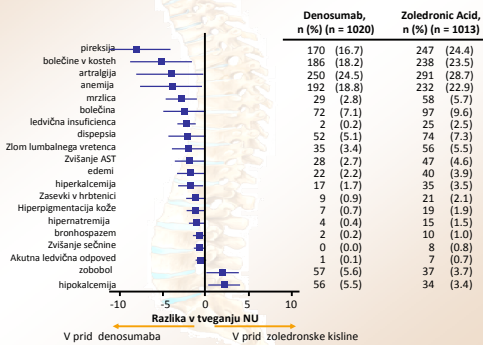
Rosen LS, et al. Cancer 2004

Priporočena zdravila pri raku prostate in pri drugih solidnih rakih

- denosumab (Xgeva) 120 mg sc na 4 tedne
- zoledronska kislina (Zometa) 4mg iv na 3-4 tedne v 15 minutni infuziji



Razlika med neželenimi učinki (denosumab vs. zoledronska kislina)

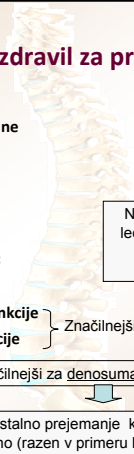


Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139.

Neželeni učinki zdravil za preobrazbo kosti

- utrujenost
 - mišično – kostne bolečine
 - glavobol
 - slabost, bruhanje
 - slabši apetit
 - dispnea
 - osteonekroza čeljustnic
 - gripi podobni simptomi
 - poslabšanje ledvične funkcije
 - flebitis na mestu aplikacije
 - hipokalcemija
- Nujno je spremljanje ledvične funkcije med zdravljenjem z bisfosfonati!
- Značilnejši za bisfosfonate iv
- Značilnejši za denosumab

Nujno je spremljanje nivoja Ca in stalno prejetanje kalcija vsaj 500 mg/dan in vitamina D 400IE dnevno (razen v primeru hiperkalcemije)



Osteonekroza čeljustnice (OČ)

- Razvije se pri 2-3% bolnikov
- Pogostost raste z dolžino prejemanja in večanjem skupnega odmerka

Dejavniki tveganja OČ

- neurejeno zobovje
- boleznj obzobnega tkiva
- slaba ustna higiena,
- debelost, alkohol, kajenje

Preprečevanje OČ

- Pregled in popravilo zob pred uvedbo terapije
- Izogibanje posegom na zobeh med zdravljenjem
- Skrbna ustna higiena

Varun Br et al. J Oral Maxillofac Pathol. 2012

1. BREME KOSTNIH ZASEKOV
2. NAČIN DELOVANJA DEJAVNIH FAKTOROV
3. NAČIN DELOVANJA POMOČNIH FAKTOROV
4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI PRI BOLNIKIHZ RAKOM

- a) PREPREČEVANJE IZGUBE KOSTNINE MED ZDRAVLJENJEM RAKA
- b) PREPREČEVANJE IZGUBE KOSTNINE MED ZDRAVLJENJEM RAKA

POVZETA NA RAKA?
KAKŠNE ZDRAVIL ZA

IZGUBA KOSTNINE MED ZDRAVLJENJEM RAKA

RAK DOJKE

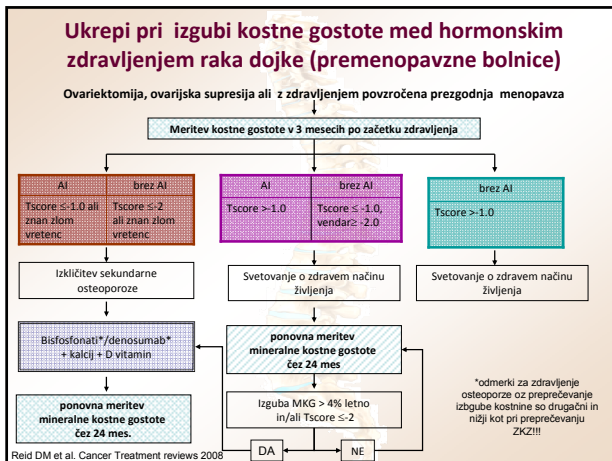
- zaviralci aromataze pri pomenopavznih bolnicah
- agonisti LH-RH pri premenopavznih bolnicah

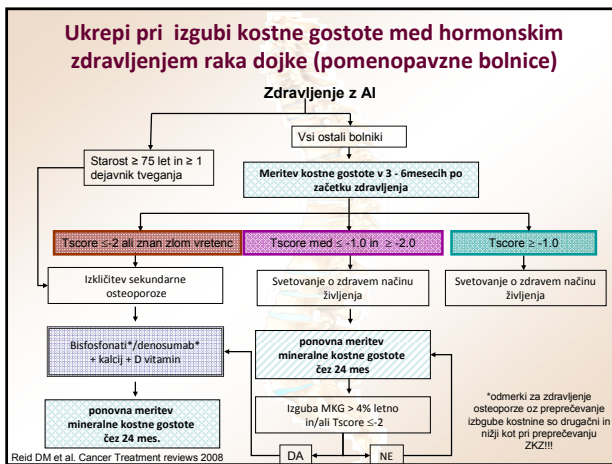
RAK PROSTATE

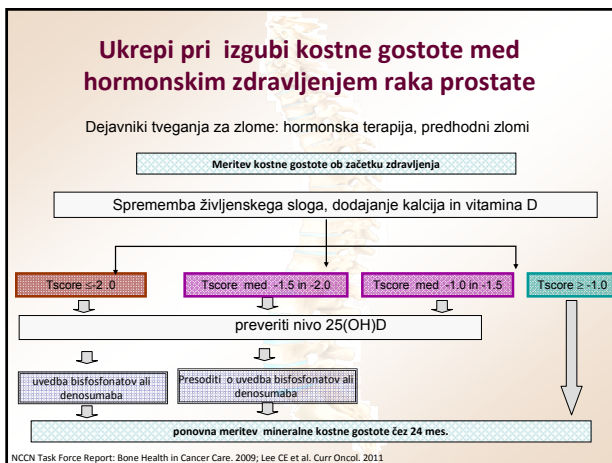
- antiandogeni
- agonisti LH-RR
- glukokortikoidi

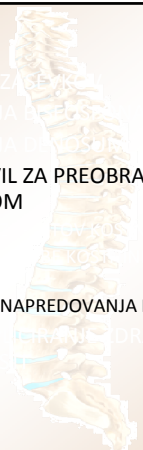
- zmanjšujejo aktivnost in življensko dobo osteoblastov – zmanjšano tvorjenje nove kosti
- aktivnost osteoblastov je manj zavrt, poveča se resorbcija kosti

Razvoj osteopenije/osteoporoze









1. BREME KOSTNIH ZASEVKOV
2. NAČIN DELOVANJA ZASEVKOV
3. NAČIN DELOVANJA PRAKOSUŠIL
4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI PRI BOLNIKI Z RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA KOSTNIH ZASEVKOV
 - b) PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA KOSTNIH ZASEVKOV MED ZDRAVLJENJEM
 - c) PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA RAKA?

UPORABA ZDRAVIL ZA

Vpliv zoledronske kisline na izhod bolezni pri raku dojke

4 randomizirane raziskave: zoledronska kislina vs. brez zoledronske kisline

Raziskava	Število bolnikov	Hr (95%interval zaupanja)	p
ABCSG-12	1803	0.72(0.60-0.86)	0.01
AZURE	3359	0.98 (0.85-1.12)	nz
Aft R, et al	119	1.05 (0.55-2.01)	nz
Leal T, et al	68	0.56 (0.16-1.92)	nz
skupno	5349	0.85 (0.67-1.09)	nz

Zoledronska kislina ni registrirana za namen preprečevanja napredovanja bolezni!

Raziskava D-CARE preučuje vpliv denosumaba na razsoj bolezni pri raku dojke.

Vpliv denosumaba na izhod bolezni pri na kastracijo odpornem raku prostate z velikim tveganjem razsoja

Preživetje brez zasevkov v kosteh

HR = 0.84 (95% CI 0.71, 0.98)
P = 0.032

Mediana meseci	Dogotki
Placebo: 29.5	319
Denosumab: 33.2	286

Celotno preživetje

HR = 1.01 (95% CI 0.85, 1.20)
P = 0.91

Smith MR et al. Lancet 2011

1. BREME KOSTNIH ZASEKOV
2. NAČIN DELOVANJA BIFOSFONATOV
3. NAČIN DELOVANJA DENOSUMABA
4. UPORABA ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI
BOLNIKI Z RAKOM
 - a) PREPREČEVANJE POKVARJENOSTI KOSTI
 - b) PREPREČEVANJE POKVARJENOSTI KOSTI MED ZDRAVLJENJEM
5. HRANJENJE IN APLICIRANJE ZDRAVIL ZA PREOBRAZBO KOSTI



Osnovne lastnosti hranjenja in apliciranja bisfosfonatov

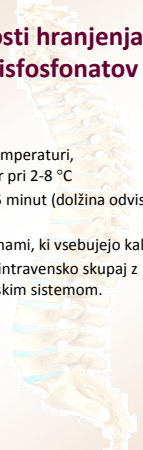
Bisfosfonati iv

- hranjenje zdravila pri sobni temperaturi, pripravljenega pa največ 24 ur pri 2-8 °C
- dajejo se v infuziji najmanj 15 minut (dolžina odvisna od vrste bisfosfonata)
- ne smejo priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij
- ne smejo se mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili z istim infuzijskim sistemom.



Bisfosfonati po

- vzeti jih je treba na tešče
- slaba biološka razpoložljivost

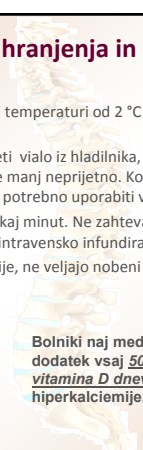


Osnovne lastnosti hranjenja in apliciranja denosumaba

- Shranjevanje v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), v originalni ovojnini, zaščiteno pred svetlobo.
- Pred injiciranjem je treba vzeti vialo iz hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko viala enkrat doseže sobno temperaturo (do 25 °C), jo je potrebno uporabiti v 30 dneh.
- Injiciranje zdravila traja le nekaj minut. Ne zahteva posebne priprave zdravila in opreme ter pripomočkov za intravensko infundiranje.
- V primeru, da se zdravilo polije, ne veljajo nobeni posebni varnostni ukrepi.



Bolniki naj med zdravljenjem prejmejo dodatek vsaj **500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno**, razen v primeru hiperkalcemije.



Injiciranje denosumaba

- S podkožnim injiciranjem pride zdravilo v maščobno tkivo tik pod kožo. Izbira primernege mesta za injiciranje je pomembna, ker zmanjša neprijetne občutke, povezane z injiciranjem. Injiciranje je manj boleče, kadar je zdravilo vbrizgano v mesto z več maščobnega tkiva, kot na primer:

- spodnji del trebuha, približno 3 cm proč od popka,
- sprednji del stegna,
- mišičasti zadnji del nadlakti.



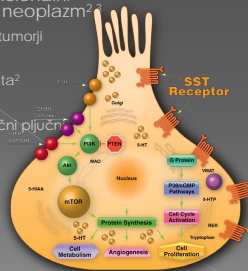
- Mesta injiciranja krožno menjavajte. Zdravila se ne sme vbrizgati v brazgotine ali v podpluto kožo. Če bolnika skrbi, da bo injekcija bolela, je mogoče za omrtničenje kože uporabiti led. Mesto injiciranja je potrebno očistiti z alkoholnim zložencem.

Nevroendokrini tumorji

Janja Ocvirk

Nevroendokrini tumorji (NET) -raznolika skupina

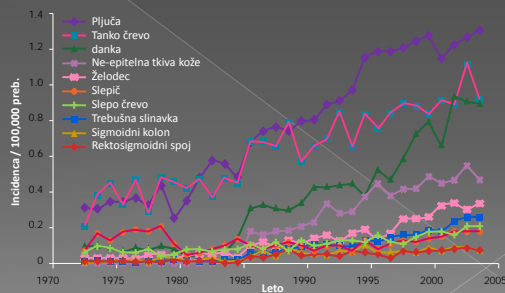
- Tumorji, ki izhajajo iz enterokromafinskih celic in se nahajajo v nevroendokrinih tkivih po vsem telesu
- NET so lahko funkcionalni ali nefunkcionalni ter vključujejo heterogeno skupino neoplazm?^{2,3}
 - Gastroenterohepatični nevroendokrini tumorji (GEP-NET)³
 - Tumorji otočnega inzularnega aparata²
 - Feokromocitom/paragangliom^{2,3}
 - Slabo diferencirani/drobnocelični/atipični pljučni karcinoid²
 - Drobnocelični karcinom pljuč^{2,3}
 - Karcinom Merkelovih celic^{2,3}



References: 1. Caplin M, Bacchetta JI, Iliopoulou A, Jones A, Wassenaar M, Burroughs A, Lantieri T. Neuroendocrine Tumors. In: NCCN Practice Guidelines. Neuroendocrine Tumors. V.1. 2008. 2. Modlin IM, Kidd M, Lenz H, Gnanapavan S, Singh S. Neuroendocrine Tumors. In: NCCN Practice Guidelines. Neuroendocrine Tumors. V.1. 2008. 3. Modlin IM, Kidd M, Lenz H, Gnanapavan S, Singh S. Neuroendocrine Tumors. In: NCCN Practice Guidelines. Neuroendocrine Tumors. V.1. 2008.

Incidenca NET se povečuje

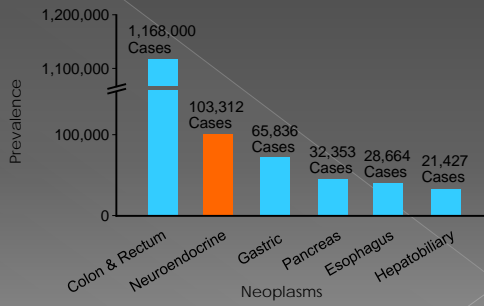
US SEER podatki kažejo 5- kratno povečanje pojavnosti v zadnjih 30 letih!



SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results.

Modlin IM, et al. J Clin Oncol. 2008;9:61-72.

Prevalenca



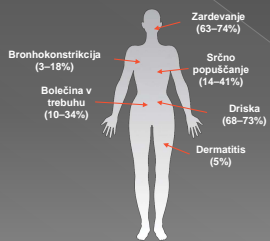
Column 1 = SEER data for 2005; all other columns = 29-year prevalence analyses based on SEER data for 2004.
Yoon JC, Hassan M, Phan A, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3063-3072.

DIAGNOSTIKA:

Klinična slika
Laboratorij
Slikovna diagnostika
Histološka potrditev

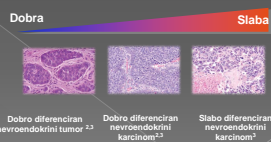
Razvrščanje NET je pogosto zapleteno in težavno

Zgodnji simptomi NET so pogosto nespecifični znaki!



WHO klasifikacija razvršča NET po diagnostičnih faktorjih

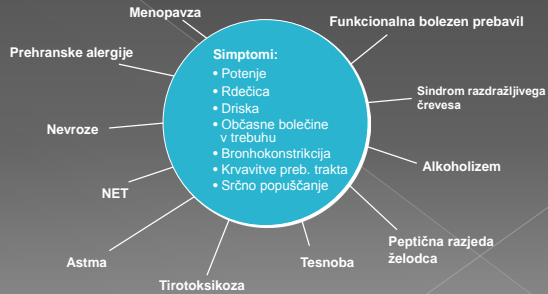
Prognosa bolnika z NET



1. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT Jr, Hell et al. eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1559-74.
2. Strohsberg JR, et al. Gastrointestinal Cancer Res. 2009;2:113-25. 3. Kijpseel G, et al. Ann NY Acad Sci. 2004;1014:13-27.

Simptome NET se pogosto pripisuje drugim boleznim

Nespecifični simptomi, ki sodijo k več diagnozam



Vink A, Mostafar AR. Dig Dis Sci. 1989;34 (suppl):14-275.
 Tobi-Fajel S, Pommer RF. Am J Surg. 2004;187:272-8.

POMANJKANJE ZNACILNIH SIMPTOMOV LAHKO PODALJŠA ČAS DO DIAGNOZE

NETI SO NAVADNO PRISOTNI OD 5-7 LET PRED POSTAVITVIJO DIAGNOZE¹

ASIMPTOMATSKI NETI

- Imenovani tudi nefunkcionalni NETI
- Pogostejši kot simptomatski NETI¹
- Ne povzročajo kliničnih sindromov²
- Pozornost vzbudi učinek tumorske mase ali prisotnost zasevkov^{1,2}



SIMPTOMATSKI NETI

- Imenovani tudi funkcionalni NETI
- Izločajo bioaktivne produkte v krvni obtok²
- Lahko povzročajo paraneoplastično bolezen²
- Simptomi so lahko podobni drugim boleznim¹

Npr.: simptomatski GEP-NETI navadno povzročajo zardevanje in drisko³

¹ Modlin ST, Orntoft R, Orntoft T, et al. J Intern Med. 2008;263:289-300.
² Modlin ST, Orntoft R, Orntoft T, et al. J Intern Med. 2008;263:289-300.
³ Modlin ST, Orntoft R, Orntoft T, et al. J Intern Med. 2008;263:289-300.

Gastroenterology

Raznolikost NET

- Čreprav je nekaj podobnosti, skupina NET vsebuje različne družine malignih boleznim
- Velik razpon v agresivnosti
 - Slabo vs dobro diferencirani
 - Gradus tumorja (G1, G2, G3)
 - Benigni vs maligni
- Obseg bolezni
 - Localizirana vs razširjena
- Mesto primarnega tumorja
 - Pljuča, debelo črevo, tanko črevo, pankreas, ...
- Simptomatski vs asimptomatski
 - Simptomi gleda na hormonski sindrom oz tumorsko maso

¹ Kimstra DS, Modlin ST, Adsay NV, et al. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):300-313. ² Modlin ST, Kidd M, Lefkohl J, Zukoska MN, Shapiro MD. Gastroenterology. 2005;128:1717-1721. ³ Modlin ST, Chung K, Chung DC, et al. Lancet Oncol. 2008;9(1):61-72.

Karcinoidni sindrom

- Epizode rdečine
- Driska
- Hropenje
- Desnostranska valvularna srčna bolezen
- **KARCINOIDNA KRIZA:** Razvije se spontano ali zaradi stresa, anestezije, kemoterapije, operacije.

Klinična slika:

potenciran izbruh običajni simptomov (rdečica, tahikardija, bronhospazem, hipo/hipertenzija, ...)

Slabo vodena terapija karcinoidnih kriz vodi v desnostransko srčno popuščanje (fibrozna zadebelitev endokarda, trikuspidalne in pulmonalne zaklopke)

Slikovna diagnostika

- UZ, CT, MRI
- Endo UZ
- Pet-CT, octreoscan, ...

Kirurško zdravljenje

- odstranitev primarnega tumorja
 - > povečanje OŠ z 69 mesecev na 139 mesecev
- odstranitev primarnega tumorja in jetrnih metastaz
 - > možno pri 20% bolnikov, perioperativna mortaliteta <3%
 - > manj simptomov, izboljšanje kvalitete življenja
 - > 5-letno preživetje 61%, brez OP 30% (mediano prez. 3-4 leta)*
- preoperativno moramo preprečiti karcinoidno krizo
 - > dolgotrajna rdečica kože, hipo- oz. hipertenzija, hud bronhospazem, motnje ritma
- profilaksa: kontinuirana i.v. infuzija Octreotida 50 mcg/h 12 h pred operacijo in 48 h po operaciji

Lokalna zdravljenja

- Embolizacija
- RFA
- Krioblacija

Analogi somatostatina

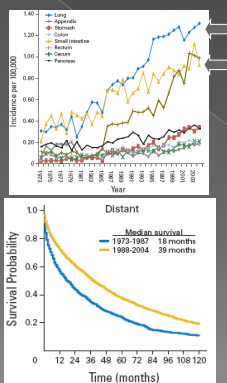
octreotid, lanreotid

Dobra kontrola simptomov (↓ v 40-80%) ob karcinoidnem sindromu

Podaljšanje časa do napredovanja bolezni

Podaljšanje preživetja

Srednje preživetje bolnikov z metastatskim NET – izboljšanje v obdobju okireotida



Tarčna RT

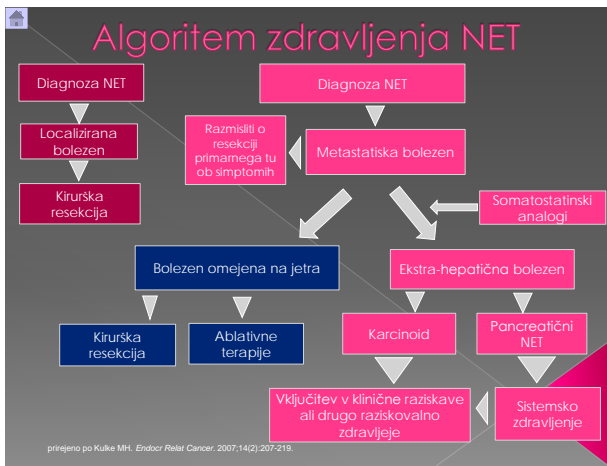
- somatostatinski analog označen z Itrijem 90, sevalec visokoenergetskih β -delcev
- somatostatinski analog označen z Lutecij 177, sevalec nizkoenergetskih β -delcev

Ostalo sistemsko zdravljenje

- KT
 - > streptozotocin, klorozotocin (nefrotoksičnost!)
 - > 5-FU ali kapecitabin/doksorubicin
 - > monoterapija z dakarabazinom, temozolomidom
 - > Fluoropirimidini/temozolomid
 - > FDE, kombinacije z DTIC ali temozolomidom
 - > cisplatin/etopozide
- Tarčna zdravila: sunitinib, everolimus

Zaključki

- SSA so standardno zdravljenje bolnikov z dobro diferenciranim NET, funkcionalno aktivnim ali neaktivnim.
- SSA je obetavno zdravljenje za bolnike po citoreduktivni operaciji z malo preostale bolezni.
- Ponovitev oz. progres: lokalno zdravljenjej, tarčna terapija, KT.
- Napredujevali NET G2 – tarčna terapija
- Napredujevali slabo oz. nediferencirani neuroendokrini karcinomi G3 – KT.



ZDRAVLJENJE S SOMATOSTATINSKIMI ANALOGI - klinični primer

Marko Boc
Janja Ocvirk

- 1997 (67-letna bolnica)
- V področni ustanovi operirana zaradi PNET, R0 resekcija, brez oddaljenih zasevkov

WHO 1	NET G1, Ki67 ≤ 2%
WHO 2	NET G2, Ki67 3-20%
WHO 3	NET G3, Ki67 > 20%
	Mešani NET in adenoCa
(1)	Tumorjem podobne lezije

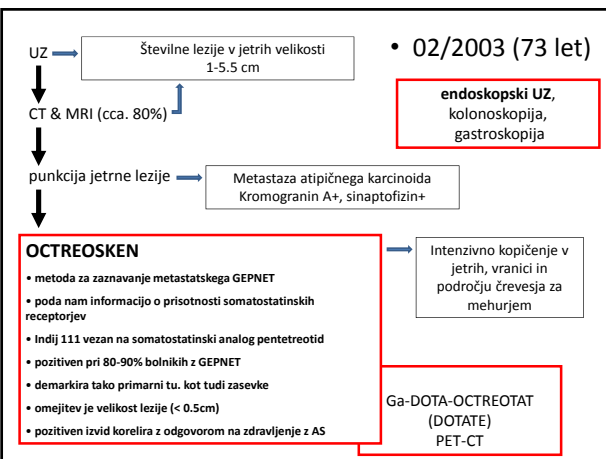
- Dopolnilno zdravljenje z analogi somatostatina se ne priporoča⁽²⁾

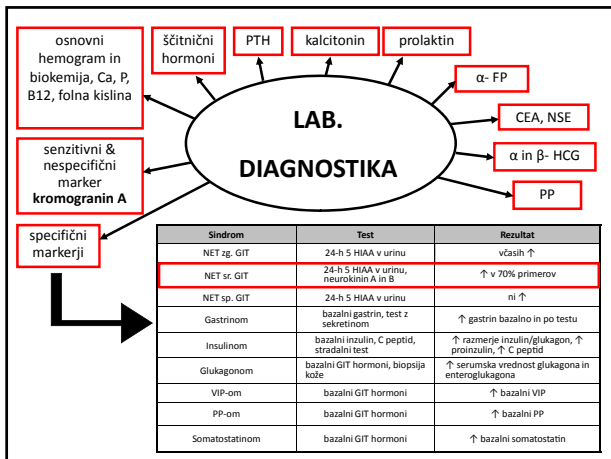
↓
sledenje

When should somatostatin analog treatment be started?

There are accepted as well as more controversial indications for beginning somatostatin analog therapy. The accepted indications for the use of a somatostatin analog include: patients with peptide-/amine-induced syndromes with clinical symptoms, and patients with progression of metastatic disease even without a syndrome. The peri-operative use of somatostatin analogs is critical in the prevention of "carcinoid crisis". **More controversial indications include: use after debulking procedures such as surgical, radio-frequency ablation or embolization; adjuvant treatment with octreotide in patients who have no evidence of residual disease; and an asymptomatic patient at the time of diagnosis of metastatic disease.**

¹ Obeng K, et al. Annals of oncology 23 (supplement 7): vi1124-vi1130, 2012.
² Obeng K, et al. Annals of Oncology 15: 966-973, 2004.





- LAB
 - Kromogranin A 389 µg/L (19.4-98.1)
 - 5-HIAA v urinu 88 µmol/mmol kr. (< 4.3)
 - HMG in BI-KE brez večjih posebnosti
 - NSE v mejah normale
- Anamneza
 - Občasno občutek hitrega bitja srca
 - Odvajanje tekočega blata
 - Občutek vročičnih napadov
- Status brez večjih posebnosti
 - PS WHO 1

Carcinoid syndrome

8% od 8876 bolnikov z karcinoidnim tumorjem, incidenca 1.7%-18.4% v 6 različnih serijah, 92% bolnikov je imelo ↑ aktivnost serotonina (5-HT)*

	Ob ugotovitvi		Med potekom bolezni			
	Davis 1973	Norheim 1987	Thorson 1958	Feldman 1987	Norheim 1987	Soga 1999
Število bolnikov	91	91	79	111	91	748
SIMPTOMI/ZNAK (%)						
Driska	73	32	68	73	84	67
Rdečica	65	23	74	63	75	78
Bolečina	-	10	-	-	-	34
Obstrukcija (pljuča)	8	4	18	3	15	10
Pellagra (↓ B ₃)	2	-	5	-	-	-
Brez	12	-	-	22	-	-
Karcinoidno srce	11	-	41	14	33	33
DEMOGRAFIJA						
Moški (%)	59	46	64	-	46	52
Srednja starost (leta)	57	59	52	-	-	54.5
Razpon starosti (leta)	25-79	-	18-80	-	-	9-91
LOKACIJA TU. (%)						
zgornji GIT	5	9	2	-	9	33
srednji GIT	78	87	75	-	87	60
spodnji GIT	5	1	8	-	1	1
neznano	11	2	15	-	2	6

*Soga J, et al. J Exp Clin Cancer Res 1999; 18(2): 133.

Somatostatinski Analogi (SA)

- Signifikantno zmanjšajo pojavnost driske in vročičnega obilvanja pri > 70% bolnikih s karcinoidm sindromom¹
- Zmanjšajo izločanje hormonov iz celic tu. pri > 80% bolnikov²
- Zmanjšanje tumorja pri približno 2-8% bolnikih^{3,4}

¹ O'Toole D, et al. Cancer 2000; 88: 770-776.
² Öberg K, et al. Annals of Oncology 15: 966-973, 2004.
³ Shepherd JJ, et al. Lancet 1986; 2(8506): 574.
⁴ Gnanther D, et al. Digestion 2008; 77(2): 92-95.

Nativni somatostatin:

- omejena klinična uporabnost
- i.v. aplikacija
- čas_{1/2} = < 3 min
- postinfuzijska hipersekrecija hormonov

Krulich L et al. Endocrinology 1968; 83: 783-790.
 Patel YC. Front Neuroendocrinol 1999; 20: 157-198.

SINETIČNI ANALOGI

OCTREOTID

- s.c. aplikacija
- čas_{1/2} = 2 h
- brez postinfuzijske hipersekrecije hormonov

Lamberts SW et al. N Engl J Med 1996; 334: 246-254.

SANDOSTATIN LAR® (octreotid acetat)

- i.m. depo aplikacija
- aplikacija na 28 dni
- zaradi stranskih učinkov se svetuje kratkodelujoči octreotid 3-7 dni pred in 14 dni po pričetku z i.m. aplikacijami

SOMATULINE® AUTOGEL® (lanreotid)

- s.c. aplikacija z podaljšanim sproščanjem
- s.c. aplikacija na 28 dni
- dodatek kratkodelujočega octreotida ni potreben

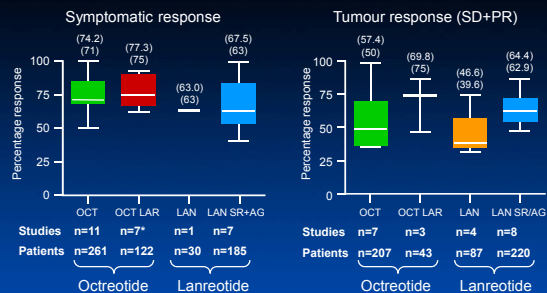
SOMATULINE® LA (lanreotid)

- s.c. depo aplikacija
- aplikacija na 14 dni

Öberg K, et al. Annals of Oncology 15: 966-973, 2004.

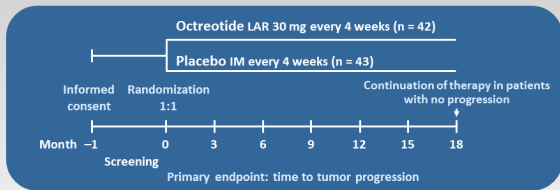
Antisecretory and Antiproliferative Efficacy of Somatostatin Analogues

Review of ~550 patients



Modlin IM et al. Aliment Pharmacol & Therap 2010

SSAs and NETs: The PROMID* Study



- 40% of patients had carcinoid syndrome
- Ki-67 index < 2% in 95% of patients

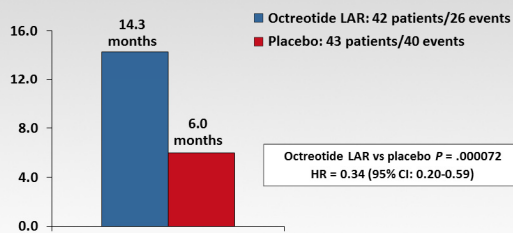
* Placebo-controlled, double-blind, prospective, Randomized study of the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors

Medscape
EDUCATION

Rinke A, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.

PROMID Study: Outcomes

Median time to progression or tumor-related death



Medscape
EDUCATION

Rinke A, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.

PROMID Study: Outcomes (cont)

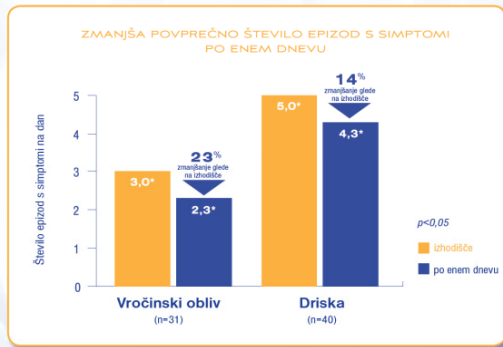
WHO Response

	Octreotide LAR (n = 42)	Placebo (n = 43)
Complete response (n)	0	0
Partial response (n)	1	1
Stable disease (n)	28	16
Progressive disease (n)	10	23
Unknown (n)	3	3

Medscape
EDUCATION

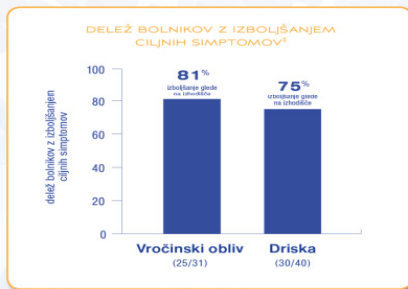
Rinke A, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) je edini dolgodelujoči SSA, ki izboljša simptome že po enem dnevu po prvi aplikaciji brez uporabe hitrodelujoče oblike zdravila¹

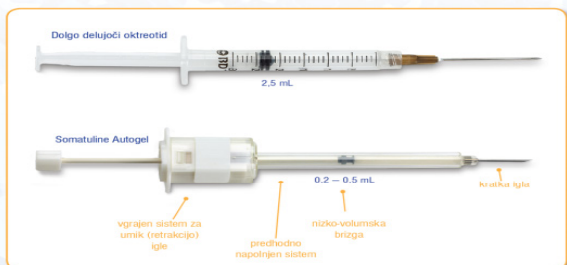


Somatuline® Autogel® ponuja pomembno prednost pri dolgoročnem zmanjšanju simptomov¹

- po 6 mesecih je bilo odzivnih 38% bolnikov (po definiciji tistih z doseženim vsaj 50% zmanjšanjem simptomov)
- po 6 mesecih je prišlo do izboljšanja pri večini bolnikov s ciljnimi simptomi¹



Uporaba zdravila Somatulin® Autogel® je enostavna. Predhodno napolnjene brizge s kratkimi iglami omogočajo enostavno in hitro aplikacijo.



- Pred uporabo pripravljanje raztopine ni potrebno, kar skrajša čas aplikacije
- Najmanjši volumen med analogi somatostatina (0,2 – 0,5 mL na aplikacijo)^{2,10}
- Zagotovljena aplikacija celotnega odmerka s samodejnim umikom igle
- Nov inovativni varnostni sistem pripomore k bolnikovi varnosti in preprečuje možne poškodbe zaradi vboda
- Ni izgub učinkovine

- 02/2003

- Pričetek zdravljenja z analogom somatostatina (Octreotid 500µg/8^h sc)
 - Hitro izboljšanje simptomov
 - 2x težave z ↓ RR
 - Po dveh mesecih:
 - ↓ Kromogranina A (110 µg/L)
 - ↓ 5-HIAA v urinu (normalna vrednost)
- Ves čas razen hematoma in bolečine na mestu aplikacij brez večjih težav
- Večkrat izmerjena vrednost kromogranina A in 5-HIAA v urinu v mejah normalnega
- Ves čas brez simptomov karcinoidnega sindroma

- 01/2004

- Brez simptomov karcinoidnega sindroma
- Kromogranin A in 5-HIAA v urinu v mejah normale
- Hematomi in bolečina na mestih vbodov
- Prične z Sandostatin LAR®
 - Začetni odmerek 20 mg/28d i.m.¹
 - Bolniki prejmejo recept "v roke zdravniku"
 - Aplikacija s strani osebnega zdravnika

¹ Oberg K. et al. Annals of Oncology 15: 966-973, 2004.

- 01/2004

- Brez simptomov karcinoidnega sindroma
- Kromogranin A in 5-HIAA v urinu v mejah normale
- Hematomi in bolečina na mestih vbodov
- Prične z Sandostatin LAR®
 - Začetni odmerek 20 mg/28d i.m.¹
 - Bolniki prejmejo recept "v roke zdravniku"
 - Aplikacija s strani osebnega zdravnika

- 10/2004

- CT pokaže pretežno nekrotične zasevke (SD)
- Octreosken (SD)

¹ Oberg K. et al. Annals of Oncology 15: 966-973, 2004.

- 02/2005

- ↑5-HIAA (123 μmol/mmol kr.)
- Kromogranin A (248 μg/L)
- SU SA
 - Bolečina na mestu aplikacije
- Ponoven pojav simptomov
 - Potenje,
 - Napadi vročičnih oblivov,
 - Inapetenca,
- Povišanje odmerka na 30mg/28d i.m.

- 12/2005

- Operacija jetrnih zasevkov

CILJ LOKALNEGA ZDRAVLJENJA

• v kolikor ni možna popolna odstranitev zasevkov, potem vsaj citoredukcija (smiselno če odstranimo vsaj 70% bolezn)

• resekcija, RFA, kemoembolizacija, radioembolizacija:

- izboljšanje simptomov (↓aktivnih snovi),
- izboljšanje kvalitete življenja,
- podaljšanje preživetja (5-letno > 50%)¹.

• preprečitev "karcinoidne krize"!!!

- elektivno (ob Sandostatin LAR® 20/30mg):
 - 250-500 μg Octreotida s.c. 1-2h pred posegom,
- urgentno (brez SA predhodno)
 - 500-1000 μg Octreotida i.v ali,
 - 500 μg Octreotida s.c. 1-2h pred posegom
- intraoperativno
 - 500-1000 μg Octreotida i.v/5 min glede na simptome ali,
 - kontinuirana inf. Octreotida 50-200 μg/4
- poop.:
 - inf. Octreotida 50-200 μg/h v 24h inf.
- nato nadaljujejo z svojo terapijo (če so jo imeli).

- 12/2005
 - Operacija jetrnih zasevkov
 - Po-op simptomi minejo, 5-HIAA in kromogranin A se normalizirata
 - Nadaljuje z Sandostatin LAR® 30 mg/28d i.m.

- 05/2006
 - Ponovitev, solitarni zasevek v jetrih
 - Brez simptomov
 - RFA zasevka
 - Nadaljuje z Sandostatin LAR® 30 mg/28d i.m.

- 02/2007
 - ↑ vrednost 5-HIAA in Kromogranina A
 - Poslabšanje simptomov
 - UZ progres v jetrih, glede na CT tudi v trebuhu
 - Ponovna OP
 - Resekcija sigme, peritonektomija, RFA zasevkov v jetrih in adnesektomija
 - Po-op zopet:
 - Normalizacija 5-HIAA in kromogranina A
 - Izboljšanje simptomov
 - Nadaljuje z Sandostatin LAR® 30 mg/28d i.m.

SU ob Sandostatin LAR®

- Občasne bolečine v trebuhu
- Bolečine in hematomi na mestu aplikacije
- Po cca. 5-ih letih i.m. aplikacij se pojavijo fibrozni infiltrati na mestu vbodov

- 12/2008
 - Zamenjava Sandostatin LAR® za Somatulin 90mg s.c./28dni
 - Prejema ga 2 leti
 - V vmesnem času povišanje odmerka na 120mg/28 dni
- 11/2010
 - SA izgubijo učinek, bolnica postane zopet simptomatska, ↑ 5-HIAA in kromogranin A
 - Prenehamo z SA
 - Prične z Sunitinibom®

- 05/2011
 - Progres
 - Začne z Afinitorjem®
- Zadnja kontrola 12/2011
 - Progres, simptomatsko zdravljenje
 - Bolnica umre v letu 2012



Indikacije za LH RH analoge

- Hormonsko odvisen rak dojke premenopavzalnih žensk:
 - Dopolnilno zdravljenje.
 - Zdravljenje metastatske bolezni.
- Rak prostate.

Delovanje

- Hormonsko odvisni raki (rak dojke in prostate) potrebujejo hormone za rast.
- Hormonska terapija deluje tako, da:
 - Prepreči tvorbo hormonov.
 - Prepreči, da hormoni vplivajo na rakavo celico.

Rak dojke

Rak prostate


Dejstva o raku dojke

- Najpogostejši rak pri ženskah.
- ¼ bolnic z novo odkritim zgodnjim rakom dojke mlajših od 50 let (premenopavzalne).
- 60% hormonsko odvisen rak dojke:
 - ER in/ali PR receptorji v tumorskih celicah.
- Prognoza bolezni ugodna (zgodnje odkrivanje, sistemsko zdravljenje).
- Hormonsko odvisni rak dojke potrebuje hormonsko zdravljenje.

Hormonska terapija pri raku dojke (I)

- Hormonska terapija pri raku dojke:
 - Prepreči tvorbo hormonov:
 - OA/OS:
 - kirurška,
 - obsevalna,
 - medikamentozna:
 - » LH RH analogi.
 - Inhibitorji aromataze:
 - androgeni → estrogeni (E: aromataza).
 - Prepreči, da hormoni vplivajo na rakavo celico:
 - Antiestrogeni:
 - tamoksifen (SERM),
 - fulvestrant (čisti antiestrogen).






Zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke

- Tamoksifen (5 let):
 - 2005 metaanaliza.
 - Za ~ 40% ↓ letno tveganje za ponovitev.
 - Za ~ 30% ↓ tveganje za smrt po ponovitvi.
- Tamoksifen je standardno zdravljenje premenopavzalnih bolnic z rakom dojke.
- Vloga LH RH analogov:
 - 2007 metaanaliza.
 - 16 raziskav, 10 000 bolnic, mFU=6,8 let.
 - Rezultati nekonkluzivni.

Lancet 2005; 365. EBCTCG
Lancet 2009; 369. Cuzick J et al.



Vloga LH RH analogov (I)

	RFS*	OS*	Št.bolnic
LH RH vs 0	ns**	ns	338
LH RH+TAM vs 0	s	s	407
LH RH+TAM vs TAM	ns	ns	1013
LH RH+TAM vs KT	ns	ns	1577
LH RH+KT vs KT	ns	ns	2376
LH RH+KT+TAM vs KT+TAM	ns	ns	365
LH RH+KT ± TAM vs KT ± TAM	s	s	2741
LH RH vs KT	ns	ns	3184

*RFS: preživetje brez ponovitve bolezni; OS: celokupno preživetje
**ns: statistično neznačilno, s: statistično značilno

Lancet 2009; 369. Cuzick J et al.



Vloga LH RH analogov (II)

- Dodatek LH RH analoga h kemoterapiji (ne glede na zdravljenje s tamoksifenom):
 - Za 13% zmanjša tveganje za ponovitev bolezni.
 - Za 15% zmanjša tveganje za smrt po ponovitvi.
- Podanaliza:
 - Dodatek LH RH analoga koristi bolnicam ≤ 40 let:
 - Za 25% zmanjša tveganje za ponovitev bolezni.
 - Za 28% zmanjša tveganje za smrt po ponovitvi.
- Pri starejših (> 40 let) zdravljenje s kemoterapijo pogosteje povzroči trajno amenorejo.



Neželeni učinki (I)

- LH RH ANALOGI*:
- amenoreja,
- vročinski oblivi,
- prekomerno potenje,
- nihanje krvnega tlaka,
- glavobol,
- izguba kostne mase, bol. v sklepih
- spremembe razpoloženja, depresija,
- motnje koncentracije,
- porast telesne teže (zadrževanje tekočin),
- zmanjšana želja po spolnosti,
- suha nožnica.



*Zelo pogosti in pogosti:
> 1/10-100 bolnic




Neželeni učinki (II)

TAMOXIFEN

- > vazomotorni simptomi
- > povečano tveganje za nastanek GVT in posledične PE
- > zadebelitev endometrija
- > povečano tveganje za nastanek raka telesa maternice (1%)
- > katarakta

ZAVIRALCI AROMATAZE

- > izguba kostne mase, povečano tveganje za razvoj osteoporoze
- > bolečine v mišicah in sklepih, jutranja okorelost
- > hiperlipidemija
- > KVS zapleti



Odprta vprašanja

- Vloga LH RH analogov ob kemoterapiji, ki jo uporabljamo danes (antraciklini)?
- Katere bolnice imajo korist od LH RH analogov?
 - Pomen s KT povzročene menopavze.
- Čas trajanja zdravljenja s HT (LH RH analogi)?
- Katere premenopavzalne bolnice lahko zdravimo samo s HT?
 - Ni študije, ki bi primerjala:
 - LH RH analog + tamoksifen vs. KT + tamoksifen.
- Vloga inhibitorjev aromataze (v raziskavah):
 - V monoterapiji so kontraindicirani pri premenopavzalnih bolnicah; stimulativni učinek na tvorbo estrogena.

Zaključki

- Hormonsko zdravljenje je učinkovito samo pri hormonsko odvisnem raku dojke.
- Bistveno dopolnilno hormonsko zdravljenje premenopavzalnih bolnic je tamoksifen (5 let):
 - Za ~ 40% ↓ letno tveganje za ponovitev
 - Za ~ 30% ↓ tveganje za smrt po ponovitvi
- LH RH analogi so verjetno pomembna dodatna zdravila za mlade bolnice (≤ 40 let).
- Inhibitorji aromataze – v raziskavah. Za pre/perimenopavzalne bolnice SAMO v kombinaciji z OA/OS.

Aplikacija goserelina (Zoladex®)

3,6 mg/1mes: ca. dojke 10.8 mg/3mes: ca. prostate

1.		Bolnika namestite v udoben položaj tako, da bo imel spodnji del telesa rahlo dvignjen. Pripravite mesto injiciranja v skladu z običajnim postopki. Iz odprte vrečke vzemite injekcijsko brizgo in jo držite v rahlem kotu proti svetlobi tako, da lahko vidite vsaj del implantata Zoladex.
2.		Polegnete plastično varovalo z igle in ga zavrzite. Odstranite pokrovček z igle. V nesprotju z injiciranimi napolnjenimi s tekočino, pri tej brizgi ne smete odstranjevati zračnih mehurčkov. Tak posej lahko povzroči, da se implantat premakne.
3.		Injekcijsko brizgo držite za zaščitni tulec in jo vbodite v kožo pod kotom 90 do 45 stopinj. Odprti poševno prirezani del igle naj bo obrnjen navzgor. Igle potisnite v površino splojnega dela trušne stene daleč od zaščitnega tulca na dotakne bolnikove kože. Pazite da ne injicirate v mišico ali peritonej.
4.		Bat brizgalko potisnite popolnoma do konca, da se implantat izloči in se aktivira zaščitni tulec. Morda boste zaslišali »klik« in začutili, da je zaščitni tulec avtomatsko zabeli drseti in prekrivali iglo. Če bat brizgalka ni potisnjen popolnoma do konca, se zaščitni tulec NE bo sprožil.
5.		Izvlecite iglo in držite brizgo, kot je prikazano na sliki, da omogočite zaščitenem tulcu drsenje in popolno prekrivanje igle. Injekcijsko brizgo zavrzite v ustrezen zbirnik za ostre predmete.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE raka prostate



Marina Mencinger
Onkološki Inštitut
Ljubljana

19.4.2013



RAK PROSTATE JE HORMONSKO ODVISEN RAK

1941 Charles Huggins demonstrira regres tumorjev metastatskega raka prostate pri bolnikih, ki so bili kirurško kastrirani

1966 prejme Nobelovo nagrado za medicino.

„Rak ni nujno samozadosten. Rast in zasevanje nekaterih tumorskih celic vodijo hormoni, ki so prisotni v telesu.“
• odtegnitev hormonske signalizacije vodi nekatere vrste tumorskih celic v celično smrt
• določeni tumorji regresirajo ob aplikaciji večjih količin hormonov



INDIKACIJE ZA HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

- prva linija zdravljenja - **metastatski rak prostate**
- se priporoča -pred ter -po radikalni radioterapiji pri visoko rizičnih skupinah bolnikov in bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo

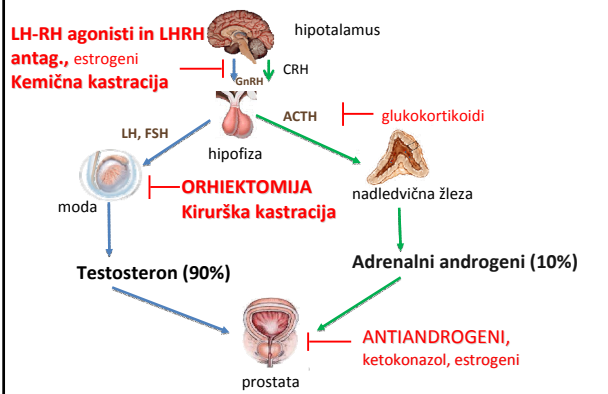
Cilj je **zmanjšati raven testosterona** pod kastracijsko vrednost (pod 50ng/dl, 30ng/dl?, 20 ng/dl?)

Hormonsko zdravljenje metastatskega na kastracijo senzitivnega raka prostate ima **paliativni** namen.

Ni dokazov, da bi to zdravljenje podaljšalo preživetje pri metastatski bolezni.

NCCN, EAU Guidelines 2012

PRIJEMALIŠČA HORMONSKIH ZDRAVIL



HORMONSKE MANIPULACIJE- met. rak prostate



ANTIANDROGENI:

- Preprečijo porast testostosterona ob uvedbi zdravljenja („flare up“): ob ali pred uvedbo agonista-dodamo antiandrogen za 3-4 tedne
- Dodajanje AA-kompletna ali max. androgena blokada
- Antiandrogen „withdrawal“

PRIMERJAVA HORMONSKIH ZDRAVLJENJ metastatski rak prostate

Celokupno preživetje

CAB (komb)	■	Krg./med. kastracija ¹	} 2
Med. kastracija	■	Krg. kastracija	
AA mono	■	krajše Krg. kastracija-3	

1- Prostate Cancer Trialist Collaborative Group, Lancet 2000; Lukka Curr Oncol 2006
 2- Samson, Cancer, 2002
 3-Tyrell, Eur Urol., 1998

LHRH AGONISTI



GENERIK	FARMAC. IME	NAČIN APLIKACIJE	ODMERJANJE
GOSERLIN	ZOLADEX	SC	10,8 mg na 3 mes
LEUPROLINE ACETAT	ELIGARD	SC	22,5 / 3 mes 45mg / 6 mes
TRIPTORELIN	DIPHERELINE	im	11,25 na 3 mesece
HISTERILIN ACETAT	VANITAS	implantant	50 mg na leto

Navodila za aplikacijo Zoladexa
<http://www.rxlist.com/zoladex-drug/indications-dosage.htm>

LHRH antagonist

GENERIK	FARM. IME	Način aplikacije	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
degarelix	FIRMAGON	sc v trebuh	120 mg 2x	80mg/mes
				1. vzdr. odmerek en mesec po aplikaciji

Degarelix hitro in učinkovito zniža vrednost testosterona na kastracijsko (pod 0,5 ng/ml)
Ni „flare up“ reakcije in ne potrebuje ob uvedbi antiandrogene.

Navodila o uporabi: <http://www.rxlist.com/firmagon-drug/indications-dosage.htm>
 s slikovnim materialom!

Stranski učinki: Pri 1-3% bolnikov se lahko pojavi vročinska reakcija, simptomi gripe, ni bilo anafilaktičnih reakcij! Vročinski oblivi, porast teže, lokalne reakcije ob mestu aplikacije.

ANTIANDROGENI tekmujejo za vezavo na and. receptor z endogenimi androgeni



GENERIK	FARMAC. IME	NAČIN APLIKACIJE	ODMEREK
CIPROTERON ACETAT	ANDROCUR	PO	2-3x100 mg/dan
BICALUTAMID	CASODEX BICALUTAMID TEVA BIKALUTAMID LEK	PO	150 mg/dan
NILUTAMIDE FLUTAMIDE	Nista več na voljo v SLO		

steroidni

nesteroidni

NEŽELJENI SOPOJAVI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA

Medicinska

- Vročinski oblivi
- METABOLNI SINDROM, dislipidemija, hipertenzija, diabetes
- KARDIOVASKULARNI ZAPLETI
- Upad kognitivnih funkcij
- Pomankanje libida
- OSTEOPOROZA, patološki zlomi

Kirurška kastracija

- Podobno

Pomembna preventiva kardiovaskularnih obolenj, odkrivanje in zdravljenje osteoporoze

Taylor, Cancer, 2009

Kako pogosto se pojavlja diabetes in srčnožilne bolezni ob odtegnitvi androgenov

>73,000 moških starih nad 65 let zdravljenih zaradi lokaliziranega ca prostate 1992-1999

Št dogodkov na 1000 bolnikov/leto	Sladkorna bolezen	Kr. srčno popuščanje	AMI	Nenadna srčna smrt
Brez zdravljenja	20.9	61.3	10.9	9.0
LHRH agonist	29.0	72.3	13.6	12.9
Kirurška kastracija	24.5	63.3	13.2	12.5

Keating et al., JCO, 2006

NEŽELJENI SOPOJAVI ANTIANDROGENOV

Nesteroidni

Ginekomastija
Vročinski oblivi
Osteoporoza
Hepatotoksičnost
Diareja
Anemija

Manj vpliva na libido in erektilno disfunkcijo v primerjavi s kastracijo

Antiandrogeni

Steroidni

Podobno kot kastracija

Priporočajo se občasne kontrole jetrnih testov, predvsem v prvih šestih mesecih!

NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE

- Progres bolezni (PSA in/ali radiološki progres) kljub kastracijskim vrednostim androgenov v serumu.

Na kastracijo senzitivni
-urologi

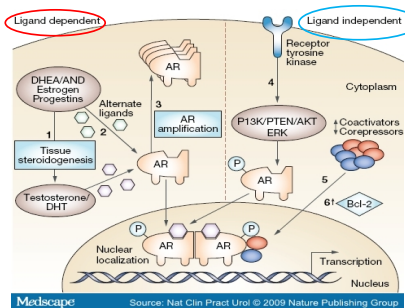


1-2 leti ali več, odvisno v kateri rizični skupini je bolnik (Gleason, tumorsko breme, PSA vrednost)

MEHANIZMI ODPORNOSTI NA KASTRACIJO

Na kastracijo odporen rak ostaja hormonsko odvisen rak !

1. Povečana sinteza endog. androgenov
2. Mutacije v AR
3. Povečana izraženost AR
4. Obvoznica
5. Ko-aktivatorji in ko-represorji
6. Regeneracija matičnih celic



Source: Nat Clin Pract Urol © 2009 Nature Publishing Group
Pienta KJ et al. Clin Cancer Res 2006;

ZDRAVLJENJE NA KASTRACIJO ODPORNEGA RAKA PROSTATE

Sedanja priporočila:

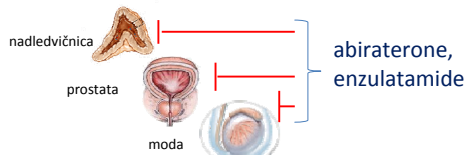
Prva linija zdravljenja simptomatskega na kastracijo odpornega metastatskega raka je KT z docetaxelom.
Ob tem vzdržujemo kastracijske vrednosti androgenov (LHRH agonisti/antag.)

Izjema malo simptomatski in asimptomatski bolniki-1. linija lahko hormonsko zdr. z novjšimi hormonskimi zdravili.

HORMONSKA ZDRAVILA-NA KASTRACIJO ODPOREN METASTASKI RAK PROSTATE

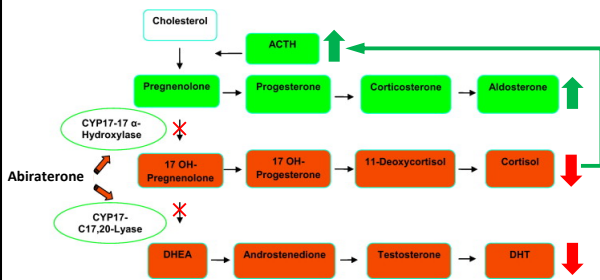
ABIRATERONE, ENZULATAMIDE

- Podaljšata preživetje bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju z docetakselom (1,2)
- Abiraterone podaljša preživetje asimptomatskih ali malo simptomatskih bolnikov pred zdr. s KT.



1-De BONO, NEJM, 2011, 2-Scher, NEJM, 2012, NCCN, ESMO guidelines

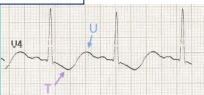
MEHANIZEM DELOVANJA ABIRATERONA- neželjeni sopojavi in preprečevanje le-teh



Ob abirateronu je potrebno prejemati prednison (metilprednison) za preprečevanje neželenih sopojavi- presežka mineralokortikoidov!

NEŽELJENI SOPOJAVI-abiraterone

PRESEŽEK MINERALKORTIKOIDOV



Hipokaliemija pod 3 mmol/L:
Mišična šibkost, zaprtje,
spremembe v EKG



AST in/ali
ALT \geq 5x
UNL

Zdravljenje takoj
prekiniti!!!

V stresnih situacijah povišati odmerke GK!
Ob ukinitvi GK-pomisliti na znake
insuficience nadledvičnice.

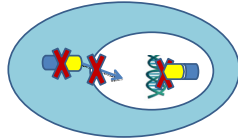
ENZALUTAMIDE-antiandrogen

MEHANIZEM DELOVANJA

- Ima večjo afiniteto za vezavo na AR kot endogeni androgeni
- Inhibira translokacijo AR v jedro
- Inhibira vezavo AR na DNA

NEŽELJENI SOPOJAVI

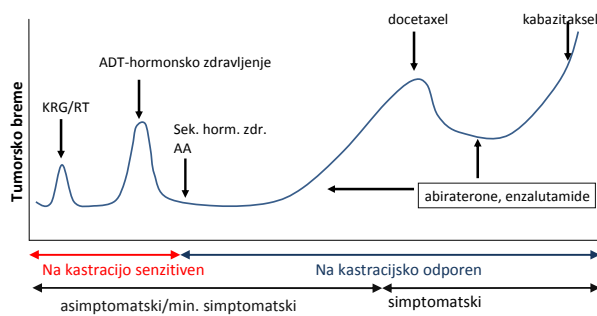
Epilept. krči (do 0,9%),
Utrujenost, diareja, vročinski
oblivi, glavobol



Sočasno prejemanje
glukortikoidov ni
potrebno!

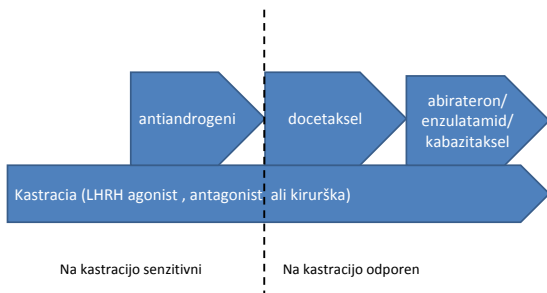
OPTIMALNO SOSLEDJE ZDRAVLJENJA

-METASTATSKI RAK PROSTATE



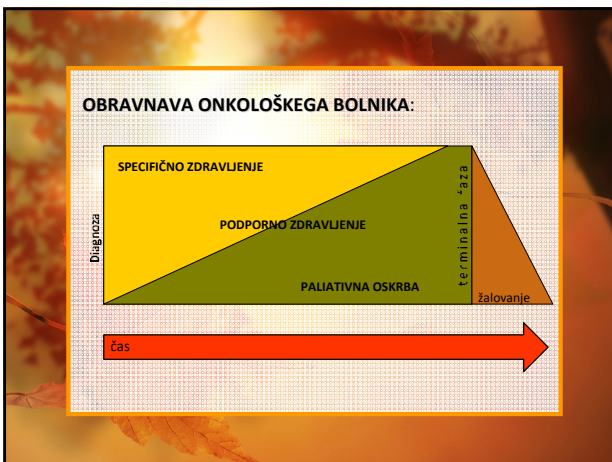
Zhang, Curr Urol Rep, 2013

Kastracija je temeljno in doživljensko zdravljenje met. raka prostate



**Podporno zdravljenje
najpogostejših simptomov
napredovale maligne bolezni**

Maja Ebert Moltara
Onkološki inštitut Ljubljana
Oddelek akutne paliativne oskrbe



DEFINICIJE (ESMO):

PODPORNA OSKRBA:
zagotavlja optimalno delovanje (funkcioniranje), počutje in socialno podporo bolniku in njegovi družini v vseh stadijih bolezni.

PALIATIVNA OSKRBA:
zagotavlja optimalno delovanje (funkcioniranje), počutje in socialno podporo bolniku in njegovi družini, ko ozdravitev ni možna.

OSKRBA OB KONCU ŽIVLJENJA (TERMINALNO STANJE):
Je paliativna oskrba, ko je smrt blizu.

PALIATIVNA OSKRBA

- ♦ je aktivna celostna oskrba bolnika z neozdravljivo, neobvladljivo boleznijo in njihovih bližnjih
- ♦ priznava življenje in umiranje kot naraven proces
- ♦ ne pospešuje smrti, niti je ne zavlačuje
- ♦ njen glavni cilj je doseganje **čim večje kakovosti življenja**

bolnika

PALIATIVNA MEDICINA

- ♦ je sestavni del celostne paliativne oskrbe bolnikov z neozdravljivo boleznijo in njihovih bližnjih

KLJUČNI DELI PALIATIVNE OSKRBE

- Obvladovanje simptomov
- Učinkovita komunikacija
- Podpora družini
- Nprekinjena oskrba
- Oskrba ob koncu življenja
- Podpora v času žalovanja
- Izobraževanje, raziskave

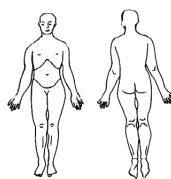
BELEŽENJE SIMPTOMOV

Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)

* Subjektivna ocena

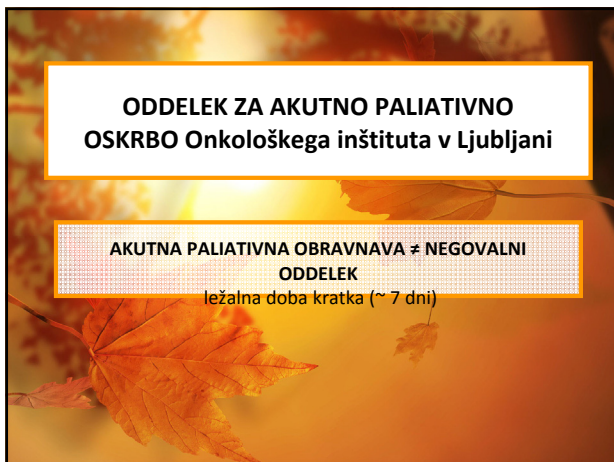
SIMPTOM / TEŽAVA	OCENA	SIMPTOM / TEŽAVA	OCENA
Bolečina		Utrujenost / pomanjkanje energije	
Težko dihanje		Omotičnost / zaspanost	
Kašelj		Nespečnost	
Slabost		Nemir	
Bruhanje		Strah	
Zaprtje		Zaskrbjenost	
Kolcanje		Žalost	
Izguba apetita			

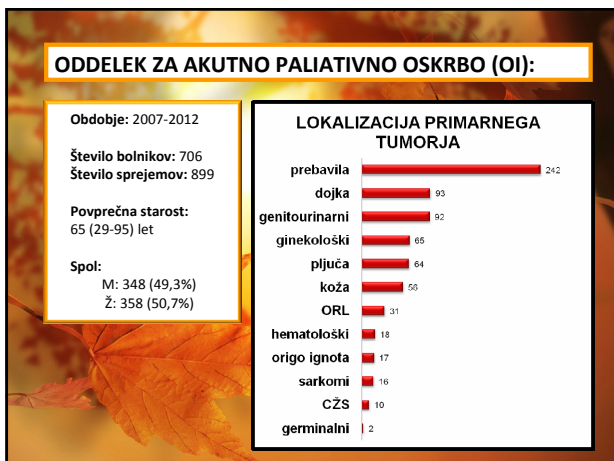
Vrši lokacijo bolečine



ni priložna (0); blaga - (1, 2, 3); srednje močna - (4, 5, 6); zelo močna - (7, 8, 9); najhujša - (10)

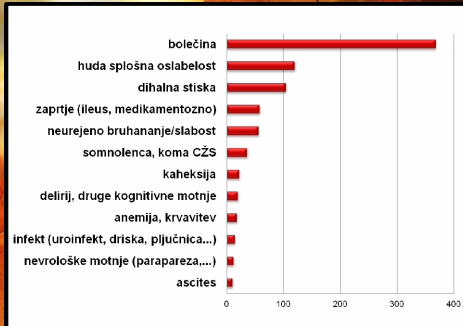






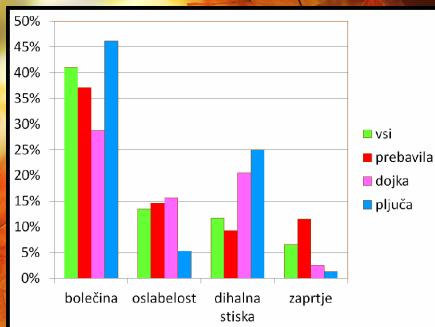
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO (OI):

GLAVNI RAZLOG ZA SPREJEM



ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO (OI):

POGOSTOST SIMPTOMOV glede na primarni tumor:



INDIKACIJE ZA SPREJEM NA AKUTNI PALIATIVNI ODDELEK OI

PREDPOGOJ: bolnik se zdravi zaradi raka na OI

INDIKACIJE:

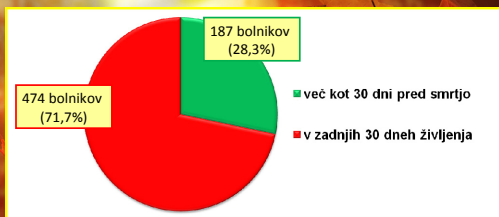
- akutni zaplet pri paliativnem bolniku, ki potrebuje hospitalizacijo oziroma poseg izvedljiv le v bolnišnici,
- izgorelost svojcev

SPREJEM NA AKUTNI PALIATIVNI ODDELEK OI

PREDPOGOJ: bolnik se zdravi zaradi raka na OI

- za prvi sprejem/obravnavo na OAPO/paliativno ambulanto se po dogovoru z bolnikom dogovori lečeči onkolog
- za nadaljnje sprejeme se dogovarjamo z bolniki (svojci) pogostokrat s pomočjo primarnega zdravstvenega tima (družinski zdravnik, patronažna sestra)
- potreben je predhoden telefonski dogovor

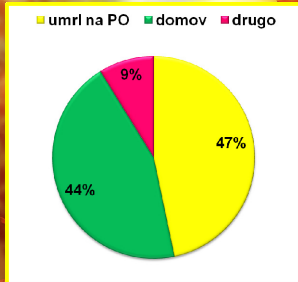
ČAS VKLJUČITVE/PREMESTITVE na PO:



zadnji dan življenja (24h):

- 9,2% bolnikov (61 bolnikov)
- 35 premestitev z oddelkov,
- 26 od doma

IZHOD OBRAVNAVE NA OAPO:



umrl na PO	420
domov	400
DSO	30
oddelek OI	16
hospic	9
UKC LJ	5
SB Novo mesto	5
SB Sežana	3
bolnišnica Golnik	2
SB Celje	2
SB Trbovlje	1
SB Topolšcina	1
SB Nova gorica	1
zdravilišče Laško	1
drugo	3

OBRAVNAVA DISPNEJE

KLINIČNI PRIMER

Prim. Jožica Červek
Jana Pahole Goličnik

R.H., 70 let

- * Kadilec, KOPB
- * Hujšanje, kašelj, zabuhel obraz
- * **Dispneja**, ortopneja

Kaj je dispneja?

- * Dispnea = težko dihanje
- * **Subjektivni občutek** nezmožnosti polnega vdiha oz. neprijetno zavedanje dihanja

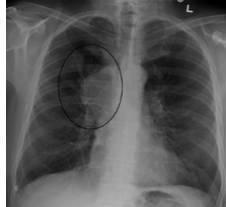


R.H., 70 let

- * Kadilec 45 let, KOPB
- * Hujšanje, kašelj, zabuhel obraz
- * Dispneja, ortopneja
- * Edem zg. okončin, obraza, žilna risba, polne vratne vene



Sindrom zgornje vene kave



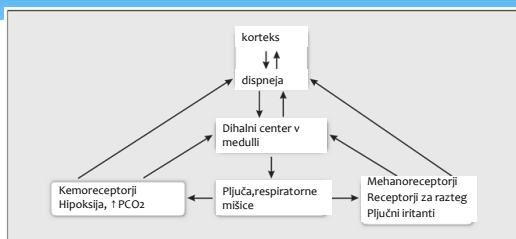
Kateri so vzroki dispneje?

- * Pljučne bolezni (kronični bronhitis, astma, pljučnica, fibroza, ...)
- * Srčno-žilni (pljučna embolija, srčno popuščanje, boleznj zaklopki, ...)
- * Nevrološko-mišični vzroki
- * Psihične motnje, strah, stres, bolečina
- * Kaheksija

Kako pogosta je dispneja pri nekaterih bolezenskih stanjih?

vzrok	prevalenca
Rak	10%-70%
AIDS	11%-62%
Srčne bolezni	60%-88%
KOPB	90%-95%
Ledvične bolezni	11%-62%

Mehanizem dispneje



R.H., 70 let

- * CT: tumorska masa v D pljučnem režnju, povečane hilusne bezgavke → mediastinoskopija
- * Histologija: **drobnocelični pljučni rak**

Kako ukrepamo?

2 pristopa

- * Nespecifični, pokrijemo simptome (symptome oriented)
- * Specifični, zdravimo osnovno bolezen (tumor oriented)

R.H., 70 let

➤ Specifično zdravljenje: kemoterapija + dexametazon

➤ Nespecifično: dvignjeno vzglavje, O₂ po BNK



izboljšanje

Regres tumorja in hilusnih bezgavk (CT) po 6 ciklih KT

R.H., 70 let

4 mesece po zaključeni KT

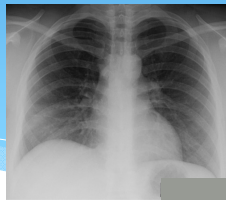
Hospitalizacija zaradi težkega dihanja, hemoptize

Obstrukcija D glavnega bronha, atelektaza



Specifično zdravljenje: obsevanje

Nespecifično zdravljenje: O₂



R.H., 70 let

Po 1 mesecu dihalna stiska

Plevralni izliv D, progres osnovne bolezni – **limfangična karcinomatoza**

Simptomatsko zdravljenje:
torakocenteza, pleurodeza



Kako ukrepamo pri dispneji, ko specifično zdravljenje ni več indicirano?

- Farmakološki ukrepi
- Nefarmakološki ukrepi

Farmakološki ukrepi

* Morfij

Opioidno-naivni bolniki: **2,5mg - 5mg** s.c.

Bolniki z redno opioidno terapijo: povišanje 25-50% dnevne doze

* Anksiolitiki

lorazepam **1 mg - 2,5 mg** s.l. 2 x d,

diazepam **7,5 mg** p.o./s.c./i.v. titracija

Nefarmakološki ukrepi

- * Sprememba položaja
- * Odrpta okna
- * Mirno okolje
- * Tehnike sproščanja
- * Ventilator
- * Kisik?



R.H., 70 let

Po 1 mesecu dihalna stiska

Plevralni izliv D, progres osnovne bolezni – **limfangična karcinomatoza**

Simptomatsko zdravljenje: torakocenteza, plevrodeza

MO 5 mg/4 h + 2,5 mg/1 h ob poslabšanju dispneje

Pogovor z bolnikom in svojci

R.H., 70 let

- * Postopno slabšanje splošnega stanja
- * Višanje MO, s.c. črpalka, lorazepam s.l.
- * Pojav terminalnega hropenja

Kako obravnavamo terminalno hropenje?

- * Nabiranje izločkov in slin v dihalnih poteh
- * Zelo obremenjujoče za okolico
- * Sprememba položaja
- * Antiholinergiki (Buscopan 20 mg sc, lahko ponavljamo na 6-8 h)

R.H., 70 let

- * Postopno slabšanje splošnega stanja
- * Višanje MO, s.c. črpalka, lorazepam s.l.

- * Pojav terminalnega hropenja
- * Buscopan, obračanje in dvig vzglavja
- * Pogovor s svojci

Zaključek

- * Dispneja je vedno subjektivna
- * Vključevanje najbližjih
- * Nefarmakološki ukrepi

Barbara Jezeršek Novaković, Ksenija Strojnik

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO

Teme iz internistične onkologije za družinske zdravnike.
Onkološki inštitut Ljubljana, 19.4.2013

DEFINICIJA:

URGENTNO STANJE v onkologiji, ki nastane kot zaplet zdravljenja malignih bolezni s kemoterapijo, redkeje z radioterapijo

DEFINICIJA:

FEBRILNA

enkratno izmerjena oralna temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$ oz. $> 38^{\circ}\text{C}$, ki traja vsaj 1 uro

NEVTROPENIJA

absolutno št. nevtrofilnih granulocitov $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ oz. $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$, če pričakujemo nadaljnji padec nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/\text{l}$ v 48 urah

HUDA NEVTROPENIJA

absolutno št. nevtrofilnih granulocitov $< 0,1 \times 10^9/\text{l}$

IZRAČUN ŠT. NEVTROFILNIH GRANULOCITOV:

Absolutno število nevtrofilnih granulocitov = absolutno število levkocitov x delež nevtrofilnih granulocitov (segmentiranih in paličastih)

Primer: $0,42 \times 10^9/l = 1 \times 10^9/l \times 0,42$

POSEBNOSTI OKUŽB PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:

- 2/3 brez znakov za okužbo
- 1/5 bolnikov ima pri vrednosti nevtrofilcev pod $0,1 \times 10^9/l$ bakteriemijo
- okužba lahko poteka izredno hitro, zato takojšnja uvedba izkustvenega antimikrobnega zdravljenja
- ~15% okužb je polimikrobnih
- na začetku febrilne epizode povzročitelji praviloma endogene bakterije, kasneje glivične, redkeje virusne in parazitarne
- problem: invazivni in rezistentni mikroorganizmi v bolnišničnem okolju, pojavljanje neobičajnih multirezistentnih Gram-pozitivnih bakterij in gliv

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ FEBRILNE NEVTROPENIJE:

Dejavniki tveganja so vezani na:

- bolnikove lastnosti - starost > 65 let, ženski spol, velika telesna površina, slabo stanje zmogljivosti zaradi spremljajočih bolezni, slaba prehranjenost
- lastnosti rakave bolezni - povišan nivo LDH pri bolnikih z limfomi, mielofitza, limfopenija, napredovala maligna bolezen
- lastnosti protitumorskega zdravljenja - visoka dozna intenzivnost kemoterapije, opustitev dajanja rastnih dejavnikov za granulocite pri shemah, ki so visokorizične za razvoj nevtropenije

**DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ OKUŽB
PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:**

Tveganje za razvoj okužbe pri nevtropeničnem bolniku je odvisno od:

- virulence povzročitelja
- zmanjšanja imunske odzivnosti bolnika zaradi imunosupresivnega učinka kemoterapije ali pridruženih hematoloških obolenj
- morebitne poškodbe kože ali sluznic kot posledice delovanja kemoterapije in/ali obsevanja

**DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ OKUŽB
PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:**

Verjetnost okužb narašča s stopnjo nevtropenije - povečana je že pri znižanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod $1 \times 10^9/l$, še dodatno naraste pri znižanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/l$ in je največja pri znižanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod $0,1 \times 10^9/l$.

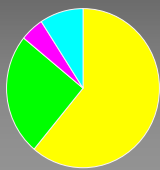
**DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ OKUŽB
PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:**

- stopnja nevtropenije
- hitro znižanje absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov
- daljše trajanje nevtropenije (več kot 7 do 10 dni)
- aktivna rakava bolezen
- spremljajoče bolezni, ki zahtevajo hospitalizacijo
- uporaba perifernih in centralnih venskih kanalov
- uporaba monoklonalnih protiteles proti različnim celičnim receptorjem

POVZROČITELJI OKUŽB PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:

- okužbo potrdimo mikrobiološko in/ali klinično pri približno 50 do 60% epizod febrilne nevtropenije
- pogosto je edini znak okužbe bakteriemiija, ki jo dokažemo pri 10 do 25% bolnikov
- v 80% je izvor okužbe bolnikova lastna endogena flora

POVZROČITELJI:



- Gram-pozitivni 61%
- Gram-negativni 25%
- anaerobi 5%
- glive 9%

SCOPE Project. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. CID 2003.

POVZROČITELJI:

Pogosto izolirani organizmi	Redkeje izolirani organizmi	Dodatni organizmi
Gram negativne bakterije	Gram negativne bakterije	Glive
Escherichia coli	Protus spp	Cryptococcus spp
Klebsiella spp	Haemophilus spp	Histoplasma capsulatum
Enterobacter spp	Serratia spp	Coccidioides spp
Pseudomonas aeruginosa	Neisseria meningitidis	Mucorales
Citrobacter spp	Campylobacter jejuni	Pneumocystis jirovecii (prej P. carinii)
Acinetobacter spp	Legionella spp	Virusi
Stenotrophomonas maltophilia	Moraxella spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram pozitivne bakterije	Gram pozitivne bakterije	Varicela zoster virus
Koagulaza negativni stafilokoki	Bacillus spp	Citomegalovirus
Staphylococcus aureus	Listeria monocytogenes	Epstein-Barr virus
Enterococcus spp	Stomatococcus spp	Humani herpesvirus 6
Viridans streptokoki	Corynebacterium jeikeium	Enterovirusi
Streptococcus pneumoniae		Respiratorni sincicijalni virus
Streptococcus pyogenes		Virus influenzae
Druge bakterije		Virus parainfluenzae
Clostridium difficile		Druge
Anaerobi		Babesia spp
		Plasmodium spp
		Toxoplasma spp
		Strongyloides

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO:

- pri vseh bolnikih je potrebna natančna anamneza in klinični pregled, ki mora vključevati pregled kože, vidnih sluznic (dlesni in žrela), zob, obnosnih sinusov, pljuč, trebuha, genitalnega in perirektalnega področja, ter vstopnih mest in tunelov venskih katetrov

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO:

- laboratorijske preiskave: kompletna krvna slika, diferencialna bela krvna slika, transaminaze, bilirubin, elektroliti, dušični retenti, amilaza, vnetni parametri in kulture vzorcev za mikrobiološke preiskave
- odvzeti je potrebno dva ali več vzorcev krvi za hemokulture (iz centralnega in perifernega žilnega dostopa), sputum (alternativno pri bolnikih s pljučnimi infiltrati odvzem vzorca z bronhoskopijo ali odprto pljučno biopsijo) in urin za barvanje po Gramu in kulturo ali druge kužnine glede na klinično sliko

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO:

- slikovna diagnostika vključuje rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah, po potrebi CT prsnih organov z visoko ločljivostjo, lahko tudi slikovno diagnostiko centralnega živčnega sistema, sinusov, trebuha ali medenice

OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA FEBRILNE NEVTROPENIJE:

- takoj prične zdravit z empirično širokospektralno antibiotično terapijo usmerjeno proti najverjetnejšim povzročiteljem
- uporabimo polne odmerke baktericidnih antibiotikov prilagojene delovanju jeter in ledvic
- pri izbiri upoštevamo bolnikovo anamnezo o predhodni antibiotični terapiji, okužbah ali kolonizaciji z rezistentnimi mikroorganizmi, trajanju in stopnji febrilne epizode in nevtropenije, spremljajočih boleznih, morebitnih vstavljenih intravenskih katetrah, alergiji na zdravila in podatke o najpogostejših mikroorganizmih v ustanovi in o njihovi občutljivosti

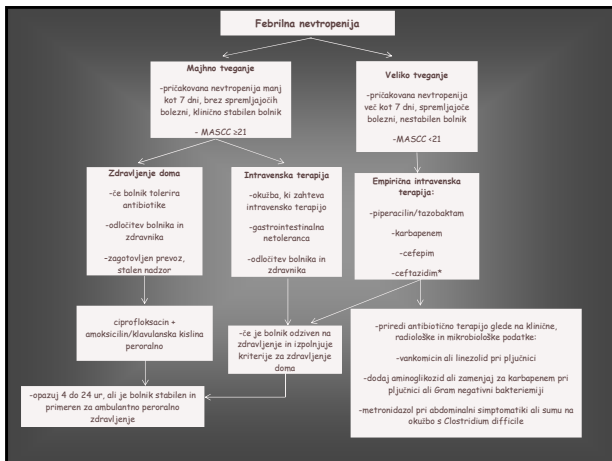
OCENA TVEGANJA ZA RAZVOJ KOMPLIKACIJ PRI FEBRILNI NEVTROPENIJI:

Uporabljamo MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) indeks

Bolnikove značilnosti	Številčna utež
Breme febrilne nevtropenije:	
-brez ali blagi simptomi	5
-zmerni simptomi	3
Brez hipotenzije	5
Brez kronične obstruktivne pljučne bolezni	4
Solidni rak ali hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije	3
Izvenbolnišnična okužba	3
Starost pod 60 let	2

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ KOMPLIKACIJ PRI FEBRILNI NEVTROPENIJI:

- skupen seštevek znaša 26 točk
- bolniki s seštevkom ≥ 21 točk sodijo v skupino z majhnim tveganjem za razvoj resnih zapletov
- bolniki, pri katerih je MASCC indeks < 21 , imajo veliko tveganje za razvoj komplikacij
- MASCC indeks je napovedni dejavnik za smrt bolnika v nevtropenični epizodi
- komplikacije: hipotenzija, respiracijska insuficienca, sprejem v intenzivno enoto, diseminirana intravaskularna koagulacija, zmedenost, delirij, zastojno srčno popuščanje, krvavitev, ki zahteva transfuzijo, aritmija, ledvična odpoved



PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z MAJHNIM TVEGANJEM:

- bolnike z majhnim tveganjem za razvoj komplikacij lahko zdravimo s kombinacijo peroralnih antibiotikov
- priporočena je kombinacija florokinolona (ciprofloksacin 500 do 750 mg dvakrat dnevno ali levofloksacin 750 mg enkrat dnevno) in beta laktamskega antibiotika kot npr. amoksicilina s klavulansko kislino (875mg/125 mg dvakrat dnevno)

PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM TVEGANJEM:

- bolnike z velikim tveganjem za razvoj komplikacij hospitaliziramo in zdravimo s parenteralnimi antibiotiki
- priporočena je uvedba antipseudomonasnega beta laktamskega antibiotika npr. cefepima (2g/8h) ali meropenema (1g/8h) ali imipenem-cilastatina (500mg/6h) ali piperacilin-tazobaktama (4,5g/6h)
- zaradi visokega deleža rezistentnih izolatov uporabo ceftazidima v monoterapiji odsvetujemo
- uporaba antipseudomonasnega beta laktamskega antibiotika v monoterapiji se je v raziskavah izkazala kot primerljiva takojšnji uporabi kombinacije dveh antibiotikov

PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM TVEGANJEM:

- pri bolnikih z zapletenim potekom febrilne nevtropenije (hipotenzija in/ali mentalne spremembe), s fokalnimi najdbami (pljučnica ali celulitis) ali v primeru suma na bakterijsko rezistenco, pa je v empirično antimikrobno terapijo smiselno dodati aminoglikozid ali florokinolon ali vankomicin

PRIPOROČILA ZA VANKOMICIN:

- v primeru s centralnim venskim katetrom povezane okužbe, hipotenzije, okužbe kože ali sluznic, kolonizacije z MRSA, pljučnice ali kliničnega poslabšanja bolnikovega stanja

PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM TVEGANJEM:

- v kolikor pa pri bolniku klinično ugotavljamo nekrotizanten mukozitis, sinuzitis, obzobni celulitis, perirektalni celulitis, intraabdominalno okužbo (nevtropenični enterokolitis, pelvično infekcijo) ali anaerobno bakteriemijo, je potrebno antibiotsko kritje za anaerobne bakterije

PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM TVEGANJEM:

- v primeru, da pri bolniku sumimo na okužbo povzročeno z rezistentnimi bakterijami, je že izhodiščno smiselna uvedba antibiotika, na katerega je rezistentna bakterija dokazano občutljiva (na meticilin rezistenten *Staphylococcus aureus* - **MRSA** - vankomicin, linezolid, daptomicin; na vankomicin rezistenten enterokok - **VRE** - linezolid ali daptomicin; po Gramu negativni bacili, ki tvorijo beta laktamazo - **ESBL** - imipenem, meropenem; bakterije, ki tvorijo karbapenemazo - kolistin ali tigeciklin)

PRIPOROČILA ZA ODSTRANITEV CENTRALNEGA VENSKEGA KATETRA:

- odstranitev centralnega venskega katetra je potrebna v primerih izolacije *Staphylococcus aureus*-a, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida species* (in ostalih gliv) ali hitrorastočih netuberkuloznih mikobakterij iz hemokultur odvzetih iz katetra ali zapletenih okužb katetra (okužba tunela ali ležišča katetra)

TRAJANJE TERAPIJE:

- znan povzročitelj okužbe - nadaljujemo z antibiotično terapijo v trajanju, kot ga določajo priporočila za izolirano bakterijo in mesto okužbe
- povzročitelj ni znan (vročina neznanega izvora) - z antibiotično terapijo nadaljujemo 2 do 3 dni (bolnik z majhnim tveganjem) oziroma 5 do 7 dni (bolnik z velikim tveganjem) po tem, ko število nevtrofilnih granulocitov poraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe
- povzročitelj ni znan, bolnik afebrilen, a ostaja nevtropeničen - do porasta nevtrofilnih granulocitov
- znan povzročitelj okužbe, ki se je odzvala na začetno zdravljenje - priporočena zamenjava parenteralnega z ustreznim peroralnim antibiotikom

EMPIRIČNA PROTIGLIVIČNA TERAPIJA:

- če je pričakovano trajanje nevtropenije daljše kot 5 do 7 dni in je bolnik še vedno febrilen brez jasnega izvora okužbe, k antibiotični terapiji dodamo protiglivično zdravilo
- kot zdravilo prvega izbora mednarodna priporočila navajajo **kaspofungin**, če bolnik ni prejemal protiglivične profilakse in nima znakov lokalizirane okužbe, sicer uvedemo **vorikonazol** ali **amfotericin B** (še zlasti v primeru nodularnih pljučnih infiltratov)

UPORABA RASTNIH DEJAVNIKOV:

- **PRIMARNA PROFILAKSA:** ob prvem ciklusu KT
→pri shemah, kjer je tveganje za febrilno nevtropenijo večje od 20%, če je tveganje med 10 in 20% pa pri starejših od 65 let in pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo, hudimi spremljajočimi boleznimi, slabo prehranjenih in tistih v slabem stanju zmogljivosti
- **SEKUNDARNA PROFILAKSA:** po predhodni febrilni nevtropeniji ob naslednjem ciklusu KT
→če ne nameravamo zniževati odmerka KT
Profilaktična uporaba G-CSF nima dokazanega vpliva na preživetje bolnikov.
- **TERAPEVTSKO:** med zdravljenjem febrilne nevtropenije
→priporočljiva samo v primeru hude sepse/septičnega šoka, pri bolnikih, ki ne odgovorijo na antibiotično terapijo, predvsem pri pljučnicah, invazivnih mikozah ter progresivnih okužbah
Tudi terapevtska uporaba G-CSF nima dokazanega vpliva na preživetje bolnikov.

PREVENTIVNI UKREPI:

- higiena rok osebja in bolnika
- ustna nega
- osamitev bolnika
- nevtropenična prehrana

PROFILAKTIČNA ANTIMIKROBNA

TERAPIJA:

Nevtropenija brez vročine:

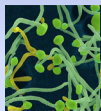
- **kinoloni** le pri nevtropeniji v trajanju več kot 7 dni!
- **TMP-SMZ** (*Pneumocystis jirovecii*) po alogenčni presaditvi KM, med zdravljenjem akutne levkemije, po terapiji z fludarabinom, alemtuzumabom
- **Antivirusna:** po presaditvi KM, nevtropeniji ob akutni levkemiji, pri bolnikih na KT, ki so že imeli reaktivacijo HSV, VZV, tistih, ki prejemajo fludarabin, alemtuzumab
- **Antimikotiki:** po presaditvi KM, pri bolnikih z akutno levkemijo;
predhodna okužba z *Aspergillus fumigatus*: vorikonazol ± kaspofungin

PRIPOROČILA ZA PROFILAKTIČNO ANTIMIKROBNO TERAPIJO:

Sedaj veljavna priporočila za bolnike, ki se zdravijo na Onkološkem inštitutu, pa predvidevajo pri bolnikih s hematološkimi malignomi in pričakovano dolgotrajnejšo nevtropenijo profilaktično uvedbo ciprofloksacina in dodatno flukonazola v primeru pričakovanega mukozitisa.

Rutinske profilaktične antibiotične terapije pri bolnikih s solidnimi tumorji ne priporočamo.

Primeri bolnikov s febrilno nevtropenijo



Ksenija Strojnik, dr.med.
prof. dr. Barbara Jezeršek – Novakovič, dr.med.

Vloga družinskega zdravnika pri vodenju bolnika z maligno boleznijo
OI, Ljubjana 19.4.2013

Primer 1: Osnovna bolezen

- ♂ JZ, 1959
- dec. 2011 na OI pričel z zdravljenjem klasičnega Hodgkinovega limfoma –mešanocelični tip
- primarni stadij III.A (bezgavke na vratu, SCL levo, v levi aksili, mediastinumu in hilusu vranice)
- dosedanje bolezni: pred 25 leti torakalni herpes zoster; holecistektomija I. 2005;
- športnik;
- brez redne terapije, brez znanih alergij;

Primer 1: Predvideno zdravljenje

6 ciklovov
BEACOPP v
eskaliranih
odmerkih

evaluacija s
PET/CT

obsevanje
morebitnega
ostanka
bolezni

Primer 1: **Zdravljenje s KT**

December 2011:

- 1. ciklus BEACOPP eskalirani v 100% odmerku
- primarna profilaksa z G-CSF** (filgrastim s.c. 6 dni zapored, nato po kontroli hemograma še 2 aplikaciji, če so $L < 3 \times 10^9/l$)
- pisna navodila za osebnega zdravnika:** 1-2x tedenska kontrola hemograma z diferencialno krvno sliko; navodila za ravnanje v primeru nevtropenije, FN, trombocitopenije ali anemije

Primer 1: **Zapleti zdravljenja**

Po 1.B ciklusu:

- 4. dan postal febrilen z mrzlico, T do $39,2^{\circ}C$, zobobol, oteklina obraza
- po 3 dneh je odšel k osebnemu zdravniku → **kontrola krvne slike ($L 5 \times 10^9/l$)** → Amoksiklav 1000mg/12h → zobozdravnik

Po 4.B ciklusu:

- nevtropenija brez vročine ($L 0,2 \times 10^9/l$, HB 100g/l, Tr 76, CRP 5) → **nevtropenična dieta** + profilaktična th. s **ciprofloksacinom 500mg/12h p.o.** in **flukonazolom 100mg/12h p.o.** (skupno 9 dni)

Primer 1: **Zaplet zdravljenja - FN**

Po 6.B ciklusu:

- 13.4.12 obiskal **osebnega zdravnika:** $T > 38^{\circ}C$, utrujen, brez drugih znakov ali simptomov okužbe → $L 0,9 \times 10^9/l$, $N 0,3 \times 10^9/l$

↓
febrilna nevtropenija
↓

- ciprofloksacin 500mg/12h p.o.** + **amoksicilin s klavul.kislino 1000 mg/12h p.o.** + **flukonazol 100mg/12h p.o.**

Primer 1: Zaplet zdravljenja - FN

15.4.2012: sprejem na OI zaradi vztrajajočega febrilnega stanja kljub 48-urni antibiotični terapiji

- Status: PS 1, bled, utrujenega videza, febrilen (**38.2°C**), pulz 90/min, RR115/60, klinično brez znakov za infekt
- Laboratorij: **L 0,1x10⁹/l**, N/, Hb 88g/l, Tr 9x10⁹/l; **CRP 81g/l**, PCT 0.2µg/l
- Kužnine: 2 seta HK
- MASCC indeks: **24**

TERAPIJA



- nevtropenična dieta
- empirično: **PIPERACILIN/TAZOBAKTAM 4.5g/8h i.v. + FLUKONAZOL** nadaljuje

Primer 1: MASCC = 24

MASCC indeks za oceno tveganja zapletov FN:	
Breme febrilne nevtropenije	
Brez ali blagi simptomi	5
Zmerni simptomi	3
Hudi simptomi	0
Brez hipotenzije (sistolni RR>90mmHg)	5
Brez KOPB oz. astme	4
Solidni tumor ali limfom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije oz. potrebe po parenteralni tekočini	3
Doma pridobljena okužba	3
Starost <60 let	2
SKUPAJ (visokorizični ≤20; nizkorizični ≥21)	

Primer 1: Zaplet zdravljenja - FN

- afebrilen (T<38) že 2. dan hospitalizacije
- regeneracija nevtrofilcev že 4.dan (N>1x10⁹/l)
- HK ostale sterilne
- zaradi **simptomatske anemije** prejel transfuzijo 4E konc. eritrocitov
- zaradi **trombocitopenije (brez krvavitve)** prejel 2 terapevtski dozi trombocitov
- po 9 dneh odpuščen domov

Primer 1: **Nadaljevanje zdravljenja**

po 6 tednih
PET/CT

kompletna
remisija

sledenje

Primer 2: **Osnovna bolezen**

- ♂ LP, 1940
- julij 2008 na OI pričel z zdravljenjem primarno **metastatskega prehodnoceličnega karcinoma sečnega mehurja, zasevki v trebušnih bezgavkah**
- dosedanje bolezni: AH, kronični atrofični gastritis, siva mrena;
- nekadilec, delal v tekstilni tovarni z barvili;

Primer 2: **Zdravljenje s KT 1. reda**

Dosedanje zdravljenje:

• julij 2008 – januar 2009 **8 ciklov** KT prvega reda z **gemcitabinom in cisplatinom**

↓
delna remisija

marca 2009 konsolidacijsko obsevanje sečnika s TD 40Gy

↓
redne kontrole na OI

Primer 2: Zdravljenje s KT 2. reda

Septembra 2010 simptomatski progres:

- **bolečine** v zgornjem delu trebuha, utrujenost, **slabši apetit**; PS 2
- **CT trebuha: progres** v trebušnih bezg. in razsoj v spodnje mediastinalne bezgavke
- **redna terapija:** Naklofen duo 2x1 caps dnevno, Zaldiar pp, Prexanil
- **1.10.2010:** prejme **1. cikelus KT** drugega reda z MTX + vinblastin + karboplatin (**M-CAVI**)

Primer 2: Zaplet zdravljenja

14.10.2010: predčasen sprejem na OI

- anamneza: 4 dni zelo utrujen, doma obležal, brez apetita, slabo jedel in pil, od danes dispnea ob minimalnem naporu, T ni imel, 2x epistaksa;
- **status:** PS 3, pripeljan na vozičku, zelo utrujenega videza, izsušen, **afebrilen** (37°C), pulz 75/min, **RR150/95**, klinično brez znakov za okužbo ali krvavitev;
- laboratorij: L $0.3 \times 10^9/l$, N/, Hb **97g/l**, Tr $2 \times 10^9/l$; CRP **370 g/l**, kreatinin **387**, urea **26.7**

TERAPIJA

1x TD **trombocitov + ciprofloksacin + amoksisilin s klavul.kislino** i.v. + parenteralna **hidracija** + parenteralna prehrana

Primer 2: Zaplet zdravljenja – septični šok

4 ure po sprejemu:

- **status:** **somnolenten**, afebrilen (36°C), **tahikarden** (130/min), **hipotenziven** (80/55), **hipoksemičen** (80%), hematest blata neg.
- **dodatni laboratorij:** **PCT 48.1µg/l**, hipoglikemija (glu 2.6); v PAAK: **laktatna acidoza**

TERAPIJA

2x 500ml **Voluvena** i.v. + **imipenem** 500mg i.v. + kisik preko **OHIO** maske + 20ml 50% **glukoze** i.v.

po 1 uri **premeščen na intenzivni oddelok** zaradi septičnega šoka

Primer 2: **MASCC = 16**

<i>MASCC indeks za oceno tveganja zapletov FN:</i>	
Breme febrilne nevtropenije	
Brez ali blagi simptomi	5
Zmerni simptomi	3
Hudi simptomi	0
Brez hipotenzije (sistolni RR>90mmHg)	5
Brez KOPB oz. astme	4
Solidni tumor ali limfom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije oz. potrebe po parenteralni tekočini	3
Doma pridobljena okužba	3
Starost <60 let	2
SKUPAJ (visokorizični ≤20; nizkorizični ≥21)	

Primer 2: **Zaplet zdravljenja – septični šok**

Na intenzivnem oddelku:

•**terapija**: imipenem + vankomicin + anidulafungin + intubacija z MV + noradrenalin

•**mikrobiološki izvidi**: iz HK in urina izolirana *E.coli* (občutljiva na vse testirane antibiotike)

•15.10.2010 (15 h po premestitvi) je bolnik **umrl zaradi ireverzibilnega septičnega šoka** z multiorgansko odpovedjo ob *E.coli* sepsi

PRILOGE



Obravnava febrilne nevtropenije:
pri bolniku z limfomom
pri bolniku s solidnim tumorjem

Navodila za aplikacijo in obvestilo osebnemu zdravniku:

Xgeva® (denosumab)
Aredia® (pamidronat)
Zometa® (zolendronat)

Zoladex®, 3,6 mg in 10,8 mg (goserelin)
Diphereline® (triptorelin 11,25 mg)
Pamoreline® (triptorelin 22,5 mg)
Eligard® (levprorelin)
Sandostatin LAR® (oktreotid)

ZA IZBRANEGA OSEBNEGA ZDRAVNIKA

PRIPOROČENI UKREPI OB OGROŽUJOČI NEVTROPENIJI IN FEBRILNI NEVTROPENIJI

▶ Ogrožujoča nevtropenija pri **bolnikih z limfomi** na sistemskem zdravljenju je pri absolutnem številu nevtrofilnih granulocitov pod $0.5 \times 10^9/l$.

▶ Ogrožujoča nevtropenija brez vročine in asimptomatski bolnik:

- *skrbna ustna nega*
- *redno odvajanje blata* (po potrebi laktuloza, preparati sene, bisakodil)
- *ciprofloksacin 500 mg/12^h* in
- *flukonazol 100 mg/12^h*

Profilaktično antimikrobno terapijo ukinite ob porastu nevtrofilnih granulocitov nad $0.5 \times 10^9/l$.

▶ Febrilna nevtropenija = ogrožujoča nevtropenija z vročino (izmerjena telesna temperatura 1x nad $38,3^{\circ}C$ ali 2x v trajanju 1 ure nad $38^{\circ}C$) z MASCC indeksom ≥ 21 točk (glejte drugo stran):

- *skrbna ustna nega, redno odvajanje blata*
- *ciprofloksacin 750 mg/12^{h*}* ali *levofloksacin 750 mg/24^{h*}* in
- *amoksicilin s klavulansko kislino 1000 mg/12^h*
- *flukonazol 100 mg/12^h*

* Bolnikov, ki so prejeli profilaktično terapijo s florokinoloni, ob pojavu febrilne nevtropenije ni smiselno empirično zdraviti s florokinoloni, temveč uvedemo parenteralno antibiotično terapijo, ki deluje na *Pseudomonas aeruginosa*.

▶ v primeru *znane alergije* na peniciline namesto amoksicilina s klavulansko kislino uvedite *klindamicin 300mg/6^h*

Zdravljenje ukinite, ko je število nevtrofilnih granulocitov nad $0.5 \times 10^9/l$ in je bolnik vsaj 4 do 5 dni brez vročine in brez znakov okužbe.

▶ Nvtropenija z vročino in lokalizirano okužbo in/ali prizadetostjo bolnika (MASCC indeks < 21 točk; glejte drugo stran):

- *priporočamo bolnišnično zdravljenje v najbližji področni bolnišnici*

▶ za dodatne informacije lahko kličete lečečega zdravnika na Onkološkem inštitutu na telefonske številke:

- 01/5879- 962 do 15^h
- 01/5879- 964 do 15^h
- 01/5879- 967 do 15^h
- 01/5879- 667 po 15^h (dežurni zdravnik)

Prognostični dejavniki za izračun MASCC* indeksa.

Bolnikove značilnosti	Številčna utež (točke)
Breme febrilne nevtropenije: brez ali blagi simptomi	5
zmerni simptomi	3
Brez hipotenzije (sistolni RR > 90 mm Hg)	5
Brez kronične obstruktivne pljučne bolezni	4
Solidni rak ali hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije	3
Izvenbolnišnična okužba	3
Starost pod 60 let	2

*Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Navodila: MASCC indeks izračunate tako, da seštejete številčne uteži značilnosti, ki se nanašajo na posameznega bolnika.

MASCC indeks ≥ 21 pomeni, da je pri bolniku tveganje za resne zaplete majhno in je bolnik zato lahko zdravljen izvenbolnišnično. Nasprotno MASCC indeks < 21 pomeni, da je tveganje za zaplete zvečano, zato je v tem primeru priporočeno bolnišnično zdravljenje.

ZA IZBRANEGA OSEBNEGA ZDRAVNIKA

PRIPOROČENI UKREPI OB OGROŽUJOČI NEVTROPENIJI in FEBRILNI NEVTROPENIJI

- ▶ Ogrožujoča nevtropenija pri **bolnikih s solidnimi tumorji** na sistemskem zdravljenju je pri absolutnem številu nevtrofilnih granulocitov pod $0.5 \times 10^9/l$.
- ▶ Ogrožujoča nevtropenija brez vročine (in asimptomatski bolnik):
 - **skrbna ustna nega**
 - **redno odvajanje blata** (po potrebi laktuloza, preparati sene, bisakodil)
- ▶ Febrilna nevtropenija = ogrožujoča nevtropenija z vročino (izmerjena telesna temperatura 1x nad $38,3^{\circ}C$ ali 2x v trajanju 1 ure nad $38^{\circ}C$) z MASCC indeksom ≥ 21 točk (glejte drugo stran):
 - **skrbna ustna nega**
 - **redno odvajanje blata** (po potrebi laktuloza, preparati sene, bisakodil)
 - **ciprofloksacin 750 mg/12^h** ali **levofloksacin 750 mg/24^h*** in
 - **amoksicilin s klavulansko kislino 1000 mg/12^h***

*Antimikrobno terapijo uvedite takoj (prvi odmerek antibiotikov v roku 1 ure) po postavitvi diagnoze febrilne nevtropenije!!! Bolnika/co opozorite, da v primeru poslabšanja zdravstvenega stanja ponovno poišče zdravniško pomoč!

- ▶ v primeru **znane alergije** na peniciline namesto amoksicilina s klavulansko kislino uvedite **klindamicin 300 mg/6^h**

Zdravljenje ukinite, ko je število nevtrofilnih granulocitov nad $0.5 \times 10^9/l$ in je bolnik vsaj 48 do 72 ur brez vročine in brez znakov okužbe.

- ▶ Nevtropenija z vročino in lokalizirano okužbo in/ali prizadetostjo bolnika (MASCC indeks < 21 točk; glejte drugo stran):

• **priporočamo bolnišnično zdravljenje v najbližji področni bolnišnici**

- ▶ Za dodatne informacije lahko kličete lečečega zdravnika na Onkološkem inštitutu na telefonske številke:
 - **01/5879- 220** do 15^h
 - **01/5879- 667** po 15^h (dežurni zdravnik)

Prognostični dejavniki za izračun MASCC* indeksa.

Bolnikove značilnosti	Številčna utež (točke)
Breme febrilne nevtropenije: brez ali blagi simptomi	5
zmerni simptomi	3
Brez hipotenzije (sistolni RR > 90 mm Hg)	5
Brez kronične obstruktivne pljučne bolezni	4
Solidni rak ali hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije	3
Izvenbolnišnična okužba	3
Starost pod 60 let	2

*Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Navodila: MASCC indeks izračunate tako, da seštejete številčne uteži značilnosti, ki se nanašajo na posameznega bolnika.

MASCC indeks ≥ 21 pomeni, da je pri bolniku tveganje za resne zaplete majhno in je bolnik zato lahko zdravljen izvenbolnišnično. Nasprotno MASCC indeks < 21 pomeni, da je tveganje za zaplete zvečano, zato je v tem primeru priporočeno bolnišnično zdravljenje.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA APLIKACIJO XGEVA® (DENOSUMAB)

PRIPRAVA IN APLIKACIJA ZDRAVILA

Zdravilo Xgeva® se nahaja v viali v obliki raztopine za injiciranje. Zdravilo se aplicira subkutano. Daje se z eno injekcijo v podkožje v stegno, trebuh ali nadlaket. Raztopino zdravila Xgeva® je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina lahko vsebuje sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev. Raztopine ne smete injicirati, če je motna ali obarvana. Ne stresajte je premočno. Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da viala pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C, vzamete jo iz hladilnika 15 do 30 minut pred aplikacijo), zdravilo pa je treba injicirati počasi. Injicirajte celotno vsebino vial. Za injiciranje denosumaba je priporočljivo uporabiti iglo številka 27. V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik/ca....., rojen/a....., se zdravi na Onkološkem inštitutu. Zaradi zasevkov v kosteh je bolniku/ci indicirano podporno zdravljenje s **denosumabom (Xgeva)** na 4 tedne v obliki podkožnih injekcij.

Prvo aplikacijo zdravila je bolnik/ca prejel/a dne Omenjeno zdravilo naj bolnik nadalje prejema pri svojem izbranem zdravniku, in sicer enkrat na štiri tedne z eno injekcijo v podkožje (120 mg) v stegno, trebuh ali nadlaket. Bolniki morajo vsak dan jemati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D, razen če imajo hiperkalcemijo.

Zdravilo Xgeva je na voljo v obliki vial za enkratno uporabo, vsaka pa vsebuje 120 mg denosumaba. Treba ga je hraniti v hladilniku (pri temperaturi 2-8 °C), pri sobni temperaturi (do 25 °C) pa se ga lahko shranjuje v originalnem vsebniku do največ 30 dni. Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da viala pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi. Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrtem odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na sekundarni ravni.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA APLIKACIJO AREDIE® (DINATRIJEV PAMIDRONAT)

PRIPRAVA IN APLIKACIJA ZDRAVILA

Aredio® apliciramo intravenozno v obliki infuzije. Aredio® ne smemo mešati z drugimi zdravili in jo moramo aplicirati po ločenem infuzijskem sistemu. Prašek v vialah najprej raztopimo s priloženo sterilno vodo za injekcije (15 mg v 5 ml, 30 mg pa v 10 ml). Predpisani odmerek zdravila vbrizgamo v 500 ml 0,9-% NaCl. Infuzijo zdravila v odmerku 60 mg apliciramo 60 minut, infuzijo zdravila v odmerku 90 mg pa apliciramo 90 minut.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA APLIKACIJO ZOMETE® (ZOLEDRONSKA KISLINA)

PRIPRAVA IN APLIKACIJA ZDRAVILA

Zometo® apliciramo intravenozno v obliki infuzije. Zomete® ne smemo mešati z drugimi zdravili in jo moramo aplicirati po ločenem infuzijskem sistemu. Zdravilo moramo za aplikacijo dodatno razredčiti. Vialo zoledronske kisline vbrizgamo v 250 ml 0,9-% NaCl. Infuzijo zdravila apliciramo 15 minut.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik/-ica....., rojen/-a....., se zdravi na Onkološkem inštitutu zaradi raka Zaradi metastaz v skeletu in/ali hiperkalcemije je poleg specifičnega onkološkega zdravljenja pri bolniku/-ici indicirano tudi zdravljenje z bifosfonatom **pamidronatom (Aredia)** oziroma **zoledronatom (Zometa)**.

Prvo aplikacijo zdravila v odmerku mg je bolnik/-ica prejel/-a na Onkološkem inštitutu dne Omenjeno zdravilo naj bolnik/-ica nadalje prejema pri svojem izbranem zdravniku, v odmerku mg v 250–500 ml 0,9-% NaCl v enourni/petnajstminutni infuziji, **vsake 4 tedne**. Zdravljenje z bifosfonatom je predvideno do ponovnega progressa metastatske bolezni, ki močno poslabša zmogljivost bolnika/-ice.

Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrnim odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na sekundarni ravni.



NAVODILA ZA APLIKACIJO ZOLADEXA® (GOSERELIN)

Zoladex® apliciramo v podkožje spodnjega dela trebuha. Je sterilen depojski pripravek bele do kremne barve, v katerem je goserelijev acetat, razpršen v biološko razgradljivem implantatu, ki se nahaja v injekcijski brizgi. Obstajata dve različici injekcij Zoladexa®. Zoladex® 3,6mg, ki ga apliciramo na 28 dni, in ZoladexLA® 10,8 mg, ki ga apliciramo na 3 mesece.

Pred aplikacijo Zoladexa® priporočamo, da mesto omrtvičite s podkožno aplikacijo lidokaina. Pri brizgi Zoladex® nikoli ne odstranjajte zračnih mehurčkov, ker lahko to povzroči izbrizganje implantanta (zdravila).

Zoladex® injekcijo vedno apliciramo le v podkožje spodnjega dela trebuha. Odmik od tega navodila je mogoč le po navodilu zdravnika. Pazite, da ga ne injicirate v mišico ali peritonej.

PRIPOMOČKI, POTREBNI ZA IZVAJANJE POSEGA:

- 2-ml brizga, v kateri je pripravljen lidokain, (priporočamo 1,5 ml 40-mg lidokainijevega klorida)
- injekcijska igla (25 gauge)
- 4 sterilni zloženci
- razkužilo za čiščenje vbodnega mesta, ki ga sprejme KOBO
- zbiralnik za ostre predmete
- zaščitne rokavice
- injekcija zdravila Zoladex®
- samolepilni vodoodporni obliž
- ledvička.

Koraki	IZVEDBA	RAZLAGA
1.	Pripravimo si pripomočke za izvedbo posega in si razkužimo roke.	Omogočimo nemoten potek dela. Zmanjšamo možnost prenosa okužbe.
2.	Pacienta namestitimo v polsedeč ali sedeč položaj.	Tako zagotovimo debelejšo plast kožne gube.
3.	Izberemo mesto vbrizganja lidokaina v spodnjem delu trebuha.	Primerno mesto za vbrizganje zdravila mora biti brez modric, poškodb, oteklin in brazgotin. Pazimo, da zdravilo ne apliciramo v peritonej ali v mišico.
4.	Z zložencem, politim z razkužilom, krožno od sredine navzven obrišemo mesto načrtovanega vboda 3x v premeru 5 cm in počakamo, da se razkužilo posuši.	Odsranimo patološke mikroorganizme na koži.
5.	S palcem in kazalcem ene roke stisnemo kožo in podkožje, da ustvarimo kožno gubo.	S tem zagotovimo debelejšo plast podkožja.

6.	Subkutano iglo zabodemo v očiščeno mesto pod kotom 45° in 1,5 ml 40-mg lidokaina počasi vbrizgamo.	Hitra aplikacija lidokaina subkutano povzroči pekočo bolečino.
7.	Iglo izvlečemo in jo odvržemo v zbiralnik za ostre predmete. Vbodno mesto pokrijemo s sterilnim zložencem in si razkužimo roke.	Preprečimo možnost vboda. S tem zaščitimo vbodno mesto in ga hkrati pripravimo na nadaljnjo aplikacijo injekcije Zoladex®.
8.	Počakamo vsaj dve minuti po aplikaciji lidokaina	Dve minuti po aplikaciji lidokaina je predel v premeru 1 cm okrog aplikacije lokalno anesteziiran.
9.	Nadenemo si zaščitne rokavice.	S tem zmanjšamo možnost prenosa okužbe.

10.	Odpremo vrečko, v kateri je injekcijska brizga Zoladex®, in jo držimo v rahlem kotu proti svetlobi tako, da lahko vidimo vsaj del implantanta Zoladex®.	S tem se prepričamo, da je implantant zares v brizgi.
11.	Potegnemo plastično varovalo z brizge in ga zavržemo. Odstranimo pokrovček z igle.	Varovalo potegnemo tako kot kaže puščica, da ne bi povzročili nehoten izpad bata.
12.	Sterilni zloženeč odstranimo z mesta, kjer smo lokalno anesteziirali mesto vboda.	Pripravili smo si mesto za aplikacijo injekcije Zoladex®.
13.	S palcem in kazalcem naredimo kožno gubo in zbodemo po istem vbodnem mestu ali v premeru 1 cm, kot smo zbodli za aplikacijo lidokaina.	S tem zagotovimo debelejšo plast podkožja. Aplikacija injekcije Zoladex® v lokalno anesteziiran predel je pomembna, saj le ta potem ni boleča.
14.	Lumen igle naj bo obrnjen navzgor.	Na takšen način dosežemo hiter, lahkoten in varen zdrs igle v podkožje in tako minimalno poškodujemo tkivo.
15.	Iglo do konca potisnemo v podkožje spodnjega dela trebuha pod kotom 45 °	Zagotovimo pravilno vstavitvev implantanta v podkožje.
16.	Bat brizgalke potisnemo popolnoma do konca, da se implantant izloči in se aktivira zaščitni tulec.	Aktivacija zaščitnega tulca omogoča varno ravnanje z uporabljenim iglo (varen igelni sistem).
17.	Izvečemo iglo in jo zavržemo v zbiralnik za ostre predmete.	Preprečite morebitne poškodbe.
18.	Vbodno mesto prekrijemo s suhim zložencem in nanj rahlo pritiskamo vsaj 5 min in nato še preverimo mesto vboda.	Preprečimo izpad implantanta, možnost okužbe in morebitno krvavitev.
19.	Vbodno mesto zaščitimo z vodoodpornim obližem.	Obliž naj ostane na koži 24 ur in tako preprečuje vdor bakterij.
20.	Odstranimo rokavice in razkužimo roke.	

OPOMBA:

Če iz kateregakoli razloga (npr. alergične reakcije) ne boste uporabili lidokaina, izpustite korake aplikacije lidokaina. Ostali koraki naj si sledijo po vrstnem redu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik/-ica, rojen/-a, se zdravi na Onkološkem inštitutu zaradi raka..... Pri bolniku/-ici je indicirano zdravljenje z **goserelinom (Zoladex), 3,6 mg na 28 dni oziroma 10,8 mg na 3 mesece (12 tednov).**

Zadnjo aplikacijo zdravila v odmerku mg je bolnik/-ica prejel/-a dne Omenjeno zdravilo naj bolnik/-ica nadalje prejema pri svojem izbranem zdravniku, v odmerku mg vsakih 28 dni oziroma 3 mesece.

Pred aplikacijo Zoladexa priporočamo, da mesto omrtvičite s podkožno aplikacijo lidokaina. Nikoli iz brizge ne odstranjajte zračnih mehurčkov, kar lahko povzroči izbrizganje implantanta (zdravila). Injekcijo Zoladexa vedno aplicirajte le v podkožje spodnjega dela trebuha (**subkutano**). Pazite, da ne injicirate v mišico ali peritonej.

Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrnim odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na sekundarni ravni.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA APLIKACIJO DIPHERELINA® (TRIPTORELIN)

PRIPRAVA IN APLIKACIJA ZDRAVILA

Zdravilo Diphereline 11,25 mg se nahaja v embalaži v obliki praška in vehikla za suspenzijo za injiciranje. Prašek je treba zmešati s priloženim vehiklom neposredno pred injiciranjem, ker se hitro strdi. Zdravilo apliciramo intramuskularno v glutealno mišico. Strani aplikacije (levo, desno) izmenjujemo. Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik, rojen, se zdravi na Onkološkem inštitutu zaradi napredovalega raka prostate. Pri bolniku je indicirano zdravljenje s **triptorelinom (Diphereline), 11,25 mg na 3 mesece (12 tednov)**.

Zadnjo aplikacijo zdravila v odmerku je bolnik prejel dne
Omenjeno zdravilo naj bolnik nadalje prejema pri svojem izbranem zdravniku.

Zdravilo Dipherelin 11,25 mg se nahaja v embalaži v obliki praška in vehikla za suspenzijo za injiciranje. Prašek je treba zmešati s priloženim vehiklom neposredno pred injiciranjem, ker se hitro strdi. Zdravilo aplicirajte v glutealno mišico (**intramuskularno**). Strani aplikacije (levo, desno) je treba izmenjevati.

Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrtem odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na sekundarni ravni.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA APLIKACIJO PAMORELINA® (TRIPTORELIN)

PRIPRAVA IN APLIKACIJA ZDRAVILA

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg s podaljšanim sproščanjem se nahaja v embalaži v obliki praška in vehikuluma za suspenzijo za injiciranje. Prašek je treba zmešati s priloženim vehikulumom neposredno pred injiciranjem, ker se hitro strdi. Zdravilo apliciramo intramuskularno v glutealno mišico. Strani aplikacije (levo, desno) izmenjujemo. Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik....., rojen....., se zdravi na Onkološkem inštitutu zaradi napredovalega raka prostate. Pri bolniku je indicirano zdravljenje s **triptorelinom (Pamoreline), 22,5 mg na 6 mesecev (24 tednov)**.

Zadnjo aplikacijo zdravila je bolnik prejel dne Omenjeno zdravilo naj bolnik nadalje prejema pri svojem izbranem zdravniku.

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg s podaljšanim sproščanjem se nahaja v embalaži v obliki praška in vehikuluma za suspenzijo za injiciranje. Prašek je treba zmešati s priloženim vehikulomom neposredno pred injiciranjem, ker se hitro strdi. Zdravilo aplicirajte v glutealno mišico (**intramuskularno**). Strani aplikacije (levo, desno) je treba izmenjevati.

Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrnim odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na sekundarni ravni.



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA APLIKACIJO ELIGARDA® (LEVPRORELIN)

PRIPRAVA IN APLIKACIJA ZDRAVILA

Zdravilo Eligard 22,5 mg oz. 45 mg je v embalaži v obliki praška in vehikla za suspenzijo, ki se nahajata v dveh brizgalkah. Vsebino brizg je treba zmešati skupaj neposredno pred injiciranjem. Vsebino je treba z uporabo batov 60x pretočiti iz brizge v brizgo. Podrobna navodila o pripravi zdravila so v embalaži zdravila. Zdravilo apliciramo subkutano na mesta, kjer je dovolj podkožnega tkiva (npr. abdomen) in kjer ni pritiska na mesto aplikacije. Mesta aplikacij je treba izmenjevati.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik, rojen,
se zdravi na Onkološkem inštitutu zaradi napredovalega raka prostate. Pri
bolniku je indicirano zdravljenje z **levprorelinom (Eligard), 22,5 mg na 3
mesece (12 tednov) oz. 45 mg na 6 mesecev (24 tednov).**

Zadnjo aplikacijo zdravila v odmerku mg je bolnik prejel dne
..... . Omenjeno zdravilo v odmerku mg naj bolnik nadalje
prejema pri svojem izbranem zdravniku na 3 mesece oziroma na 6 mesecev.

Zdravilo Eligard 22,5 mg oz. 45 mg je v embalaži v obliki praška in vehikla za
suspenzijo, ki se nahajata v dveh brizgalkah. Vsebino brizg je treba zmešati
skupaj neposredno pred injiciranjem. Vsebino je treba z uporabo batov 60x
pretočiti iz brizge v brizgo. Podrobna navodila o pripravi zdravila so v embalaži
zdravila. Zdravilo apliciramo v podkožje (**subkutano**) na mesta, kjer je dovolj
podkožnega tkiva (npr. abdomen) in kjer ni pritiska na mesto aplikacije. Mesta
aplikacij je treba izmenjevati.

Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski
številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrnim odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo
osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil
osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na
sekundarni ravni.



NAVODILA ZA APLIKACIJO SANDOSTATINA LAR® (OKTREETID)

Sandostatin LAR® je dolgodelujoča depojska injekcija. Je v obliki suspenzije, ki jo smemo dati samo z globoko intraglutealno injekcijo. Ponovne injekcije je treba dajati izmenoma v levo in desno glutealno mišico. Suspenzijo zdravila je treba pripraviti šele tik pred uporabo.

PRIPOMOČKI, POTREBNI ZA IZVAJANJE POSEGA:

- Komplet za injiciranje Sandostatina LAR® (viala z zdravilom, napolnjena injekcijska brizga, adapter za vialo, varnostna injekcijska igla).
- Alkoholni zloženci (4x), če nimamo alkoholnih zložencev, uporabimo sterilne zložence in razkužilo.
- Suhi sterilni zloženci 5 x 5 cm (2x).
- Lepilni trak.
- Zaščitne rokavice.
- Ledvička.
- Zbiralnik za ostre predmete.

Koraki	IZVEDBA
1.	Komplet za injiciranje Sandostatina LAR vzamemo iz hladilnika. Za prilagoditev zdravila sobni temperaturi naj zdravilo na sobni temperaturi stoji 30 do 60 minut.
2.	Pripravimo si vse pripomočke za izvedbo posega in si razkužimo roke.
3.	S pretisnega omota, v katerem je komplet za injiciranje, odstranimo zaščitno folijo. Iz omota vzamemo vialo s praškom in odstranimo pokrovček. Z alkoholnim zložencem očistimo gumijast zamašek na viali.
4.	S pretisnega omota, v katerem je adapter za vialo, odstranimo zaščitno folijo. Adapterja za vialo NE vzamemo iz omota. Adapter skupaj s pretisnim omotom položimo na vrh viala in ga pritismo navzdol, dokler se na viali ne zaskoči (mora biti razločno slišen »klik«). Pretisni omot primemo za njegov zgornji del in ga potegnemo z adapterja navpično navzgor.
5.	Z napolnjene injekcijske brizge, ki vsebuje raztopino za pripravo zdravila, odstranimo pokrovček in brizgo privijemo na adapter za vialo. Bat počasi potiskamo do konca navzdol ter vso raztopino iztisnemo v vialo.
6.	Vialo pustimo stati od 2 do 5 minut, da se prašek navlaži. Povsem normalno je, da se bat pri tem pomakne nekoliko navzgor.
7.	Ko je prašek povsem navlažen, potisnemo bat ponovno do konca v brizgo. Z batom, ki

	je potisnjen do konca, približno 30 sekund rahlo stresamo vialo v vodoravni smeri. Preverimo, ali se je prašek povsem zmešal z raztopino; nastati mora enakomerna mlečna suspenzija. Če prašek še ni povsem zmešan, ponovno stresamo vialo 30 sekund.
8.	Pacienta pripravimo za injiciranje. Razkužimo si roke. Nadenemo si zaščitne rokavice. Mesto vboda razkužimo z alkoholnimi zloženci (3x) in počakamo, da se razkužilo posuši.
9.	Brizgo in vialo obrnemo na glavo in počasi vlečemo bat iz brizge, dokler ne potegnemo iz vialo vse vsebine. Brizgo odvijemo z adapterja.
10.	Na brizgo privijemo injekcijsko iglo. Pokrovček potegnemo z igle. Nežno obračamo brizgo, da vzdržujemo enakomerno suspenzijo. Rahlo potrkamo po brizgi, tako da izločimo vidne zračne mehurčke in jih izstisnemo iz brizge.
11.	Kožo na mestu aplikacije napnemo. Iglo pod kotom 90° do konca vbodemo v gluteus. Počasi povlečemo držalo bata, da se prepričamo, da nismo nabodli žile. Z enakomernim pritiskom potiskamo bat in injiciramo celoten odmerek zdravila. Iglo izvlečemo ter istočasno držimo suh sterilni zloženelec ob vbodnem mestu. Izvedemo pritisk na mesto vboda.
12.	Na iglo namestimo varnostni ščitnik. Varnostni ščitnik namestimo preko igle z eno roko (predel zgiba na varnostnem ščitniku lahko pritismo navzdol ob ravno površino ali pa s kazalcem potisnemo zgib naprej); razločno mora biti slišen »klik«. Brizgo skupaj z iglo takoj zavržemo v zbiralnik za ostre predmete.
13.	Mesto vboda prekrijemo s suhim sterilnim zložencem in zalepimo z lepilnim trakom.
14.	Odstranimo rokavice in si razkužimo roke.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).



Datum:

OBVESTILO OSEBNEMU ZDRAVNIKU

Bolnik/-ica, rojen/-a....., se zdravi na Onkološkem inštitutu zaradi nevroendokrinega tumorja.

Pri bolnikih z izraženimi simptomi zaradi nevroendokrinih tumorjev je treba le-te nadzorovati. **Sandostatin LAR** deluje neposredno na izločanje bioaktivnih snovi v tumorju in uspešno blaži simptome, značilne za različne GEP NET: tako zmanjša pogostnost drisk in pogostnost zardevanj.

Sandostatin LAR vnesemo z globoko intraglutealno injekcijo. Zdravilo se odmerja redno na vsake 4 tedne/28 dni, odmerek pa zdravnik specialist prilagodi glede na odziv bolnika na zdravljenje. Ponovne injekcije je treba dajati izmenoma v levo in desno glutealno mišico.

Za podrobnejše informacije glejte navodila, ki so priložena zdravilu.

Za dodatne informacije smo vam na voljo od ponedeljka do petka na telefonski številki 01/5879 394 ali 01/5879 611 (dnevna bolnišnica).

Lečeči onkolog:

.....
spec. onkolog

Strokovni direktor:

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Opomba:

V skladu s četrtem odstavkom 176. člena Pravil OZZ lahko specialist odkloni pooblastilo osebnega zdravnika, če niso predhodno opravljene vse storitve, ki bi jih lahko zagotovil osebni zdravnik na primarni ravni, oziroma narava bolezni ne zahteva obravnave na sekundarni ravni.