INFUZIJSKE REAKCIJE PO PARENTERALNI APLIKACIJI CITOSTATIKOV NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA MED LETI 2019 IN 2023

INFUSION REACTIONS FOLLOWING PARENTERAL ADMINISTRATION OF CYTOSTATIC DRUGS AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA BETWEEN 2019 AND 2023

AVTORJI / AUTHORS:
Andreja Eberl, mag. farm., spec.[1]
Lea Kadiš, mag. farm.[2]
prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.[2]

[1] *Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*
[2] *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: aeberl@onko-i.si

CC BY NC

POVZETEK

Nekatera protitumorna zdravila, ki jih apliciramo parenteralno, predstavljajo tveganje za pojav infuzijskih reakcij, ki so pogost vzrok prekinitev zdravljenja pri bolnikih z rakom. Izvedli smo retrospektivno analizo infuzijskih reakcij na Onkološkem inštitutu Ljubljana med leti 2019 in 2023. V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so v navedenem časovnem obdobju med parenteralno aplikacijo citostatikov doživeli infuzijsko reakcijo. Med bolniki, ki so prejeli 14 različnih citostatičnih učinkovin, je bila infuzijska reakcija poročana v 403 primerih. Najvišjo incidenco infuzijskih reakcij (7,42 %) smo zabeležili pri pegilirani liposomalni obliki doksorubicina, najnižjo pa pri ciklofosfamidu (0,06 %). Infuzijske reakcije so bile pri antraciklinih in taksanih najpogostejše v prvem oziroma drugem ciklu terapije, pri platinovih spojinah pa v poznejših ciklih. Pri večini zdravilnih učinkovin, razen pri platinovih spojinah, so bolniki po pojavu infuzijske reakcije še isti dan nadaljevali s kemoterapijo, pri čemer so se infuzijske reakcije redko ponovile.

KLJUČNE BESEDE:
incidenca, infuzijska reakcija, neželeni učinek, parenteralna kemoterapija

ABSTRACT

Several anticancer therapies administered by the parenteral route carry a risk for infusion reactions, which are common cause of treatment interruption for patients with cancer. The study included all patients who experienced an infusion reaction during parenteral administration of chemotherapy during this period. In patients who received 14 different cytostatic drugs, infusion reactions occurred in 403 cases. The highest incidence of infusion reactions (7.42%) was observed with pegylated liposomal doxorubicin, and the lowest with cyclophosphamide (0.06%). Infusion reactions occurred most frequently during the first or second cycle of therapy with anthracyclines and taxanes and in later cycles with platinum compounds. For most therapeutic agents, except for platinum compounds, patients were able to continue chemotherapy on the same day after the

onset of an infusion reaction, with recurrence being rare.

KEY WORDS:
adverse drug reaction, incidence, infusion reactions, parenteral chemotherapy

1 UVOD

Za rakavimi obolenji v Sloveniji letno zboli približno 17.000 ljudi (1). So drugi najpogostejši vzrok smrti v zadnjih letih (1, 2). Pri zdravljenju pri mnogih bolnikih uporabljajo parenteralne citostatike, ki lahko ob aplikaciji povzročijo infuzijske reakcije (IR). To so nepričakovane reakcije, ki jih ne moremo razložiti s pomočjo znanega mehanizma delovanja zdravilne učinkovine (3). Po mehanizmu nastanka ločimo imunsko in ne-imunsko posredovane. Do pojava IR lahko pride po parenteralni aplikaciji kateregakoli sistemskega zdravila za zdravljenje raka, se pa glede na literaturne podatke pogostost tovrstnih reakcij med posameznimi zdravilnimi učinkovinami precej razlikuje. Znaki IR se lahko različno izrazijo in jih po kriteriju Skupnih terminoloških meril za neželene dogodke (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verzije 5.0 delimo glede na resnost na pet stopenj (preglednica 1) (3–5).

Ob pojavu IR so lahko prizadeti različni organski sistemi. Izraženi so lahko npr. kardiovaskularni učinki (hipotenzija, tahikardija), učinki na kožo (rdečica, urtikarija), gastrointestinalni učinki (slabost, bruhanje), respiratorni učinki (dispneja, bronhospazem) ali nevrološki učinki (omedlevica, glavobol) (3, 6). Najbolj resna oblika IR je anafilaksija, ki se razvije zelo hitro in brez takojšnjega ustreznega ukrepanja vodi do življenjsko ogrožajočih stanj. Nekateri citostatiki povzročajo anafilaksijo pogosteje, to so predvsem platinove spojine in taksani (6). Hitreje kot se izrazijo kakršnikoli znaki preobčutljivosti, intenzivnejša je po navadi reakcija. Če se znaki pokažejo že v prvih minutah, je možnost, da se razvije anafilaksija, največja (7). Čeprav so simptomi infuzijskih reakcij podobni, je pomembno, da prepoznamo kritične znake, ki nakazujejo na anafilaksijo, da lahko pravočasno ukrepamo (7, 8). Mehanizma infuzijske reakcije zgolj na podlagi klinične slike pogosto ni mogoče razbrati, vendar so nekateri simptomi (npr. vročina, mrzlica, glavobol) za anafilaksijo manj značilni (6).

V sklopu citostatične terapije se srečujemo tudi s premedikacijo in desenzibilizacijo. Premedikacija je proces, ki ga rutinsko izvajamo pred samo kemoterapijo, z namenom znižanja tveganja za pojav IR. V sklopu premedikacije z namenom preprečevanja IR bolniki najpogosteje prejmejo antihistaminike, glukokortikoide in antipiretike, ki jih aplicira-mo peroralno ali parenteralno v različnih časovnih obdobjih pred začetkom cikla kemoterapije (3). Z desenzibilizacijo običajno poskušamo preprečiti ponovni pojav IR in tako vzpostaviti začasno toleranco na citostatično učinkovino. Sam postopek je dolgotrajen, saj pričnemo z aplikacijo zelo majhnega deleža odmerka, ki ga preko več ur povečujemo do končnega odmerka zdravila. Nujna je prisotnost usposobljenega osebja, ki hitro prepozna IR, saj se moramo zavedati, da vseeno bolniku apliciramo snov, na katero je že izrazil preobčutljivost (9).

Ker takoj ob pojavu IR ne moremo napovedati njene stopnje, je pomembno, da ob pojavu kateregakoli simptoma ali znaka z infuzijo citostatika takoj prekinemo. Pri tem ohranimo možnost intravenskega dostopa, saj je v večini primerov potrebna intravenska aplikacija zdravil za lajšanje simptomov IR. Infuzijske reakcije stopnje 1 ali 2 po CTCAE 5.0 po prekinitvi blažimo simptomatsko. Pri tem najpogo-

Preglednica 1: Klasifikacija infuzijskih reakcij po kriteriju CTCAE 5.0; povzeto po (5).
Table 1: Classification of infusion reactions according to CTCAE 5.0; adapted from (5).

STOPNJA INFUZIJSKE REAKCIJE	OPIS INFUZIJSKE REAKCIJE
Stopnja 1	Blaga reakcija, ki ne zahteva prekinitve infuzije ali drugega ukrepanja
Stopnja 2	Prekinitev infuzije, bolnik se dobro odziva na simptomatsko zdravljenje
Stopnja 3	Odziv na simptomatsko zdravljenje ni takojšen, simptomi se po začetnem izboljšanju poslabšajo, potrebna je hospitalizacija
Stopnja 4	Življenje ogrožajoče posledice, nujno takojšnje ukrepanje
Stopnja 5	Smrt

CTCAE – Skupna terminološka merila za neželene dogodke (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

steje uporabimo antihistaminike in kortikosteroide, z infuzijo pa nadaljujemo, ko izzvenijo vsi znaki reakcije. Nadaljevanje infuzije poteka pod še strožjim nadzorom, z manjšo hitrostjo in eventualno dodatno premedikacijo (3, 6, 10, 11). V primeru IR višje stopnje v večini primerov z infundiranjem ne nadaljujemo več, saj je tveganje za ponovni pojav IR preveliko (3).

Infuzijske reakcije med aplikacijo parenteralnega citostatika ne predstavljajo le za bolnika zelo neprijetnega zapleta zdravljenja, temveč njihovo obvladovanje podaljšuje hospitalizacije, povečuje stroške in povzroča večjo delovno obremenitev osebja. Z namenom potencialne optimizacije postopkov obvladovanja in dokumentiranja IR ob parenteralni aplikaciji cistostatikov smo se na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) odločili analizirati incidenco IR in njihovo obvladovanje.

2 MATERIALI IN METODE

Na OI smo izvedli retrospektivno raziskavo, v katero smo vključili 403 bolnike, ki so med leti 2019 in 2023 med aplikacijo parenteralnega citostatika doživeli IR, o kateri je bilo poročilo v skladu z internim standardnim operativnim postopkom posredovano na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Protokol raziskave je bil odobren na Komisiji za strokovno oceno protokolov raziskav na OI (ERID-KSOPR-0028/2024) in Etični komisiji OI (ERID-EK-0034/2024). Nabor bolnikov smo pridobili iz aplikacije www.nuz.si, s pomočjo katere na OI poročamo neželene učinke zdravil JAZMP. Za vsako IR pri posameznem bolniku smo iz bolnišnične medicinske dokumentacije pridobili naslednje podatke:

- shema zdravljenja ter pripadajoča premedikacija,
- opis in stopnja IR, ki smo jo določili glede na kriterij CTCAE 5.0 oziroma ob poročanju neželenega učinka JAZMP (preglednica 1),
- cikel sistemskega zdravljenja, v katerem se je pojavila IR,
- nadaljevanje terapije še isti dan ali v naslednjih ciklih ter ponoven pojav IR.

Za izračun incidence IR smo iz bolnišničnega informacijskega sistema za vsako učinkovino pridobili podatek, koliko bolnikov jo je prejemalo med leti 2019 in 2023. Izrazili smo jo kot delež bolnikov, pri katerih pride do pojava IR.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

Na OI Ljubljana je bilo med leti 2019 in 2023 poročanih 403 primerov IR, do katerih je prišlo ob aplikaciji 14 različnih citostatičnih učinkovin pri skupno 25.085 bolnikih. Nekatere zdravilne učinkovine se uporabljajo veliko pogosteje kot druge, npr. ciklofosfamid, karboplatin in paklitaksel so bili uporabljeni pri desetkrat več bolnikih kot vinorelbin (preglednica 2). Med zdravilnimi učinkovinami se precej razlikuje tudi število in incidenca IR. Incidenca IR je bila najnižja pri ciklofosfamidu (0,06 %) ter najvišja pri pegiliranem liposomalnem doksorubicinu (7,42 %). Incidenco IR višjo od 5 % sta imela le pegiliran liposomalni doksorubicin in oksaliplatin. Kar 8 od 14 učinkovin je imelo incidenco nižjo od 1 % in za te zdravilne učinkovine zasledimo podoben trend tudi v literaturi, kjer je manj podatkov o njihovih incidencah IR, bodisi zaradi manj pogoste uporabe ali pa zaradi manjšega tveganja za IR (3).

Glede na resnost smo IR po kriteriju CTCAE 5.0 razvrstili v različne stopnje, kar je prikazano v preglednici 3. Od 403 bolnikov, ki so doživeli IR, je prišlo pri 357 bolnikih (88,59 %) do pojava IR stopnje 2 po CTCAE 5.0. Veliko manj bolnikov, in sicer 46 (11,41 %) je doživelo IR višje stopnje. Infuzijske reakcije stopnje 5 po CTCAE 5.0, ki predstavljajo smrt bolnika, in stopnje 1, pri katerih z infundiranjem ob pojavu IR ne prekinemo, niso bile poročane. Pri nekaj bolnikih se je IR ponovila med nadaljevanjem infundiranja zdravila znotraj istega dneva ali v naslednjem ciklu zdravljenja, kot je razvidno iz preglednice 4. Z namenom prikaza porazdelitve resnosti IR smo v preglednici 3 upoštevali najvišjo poročano stopnjo IR.

Če se osredotočimo zgolj na zdravilne učinkovine, kjer so bile IR pogostejše, jih lahko v splošnem razdelimo na tri farmakološke skupine – taksane, platinove spojine in antracikline. Podrobnejši prikaz podatkov o IR pri teh treh farmakoloških skupinah citostatikov je predstavljen v preglednici 4.

Po literaturnih podatkih naj bi bila incidenca IR ob aplikaciji taksanov tudi do 50 %, pri čemer se najpogosteje navaja incidenca med 5–10 % (12–14). V naši raziskavi je incidenca IR na docetaksel znašala 1,20 % in na paklitaksel 3,10 %, kar je nižje od zgoraj navedenih literaturnih podatkov. Do IR je pri teh zdravilnih učinkovinah prihajalo v prvem ciklu terapije, kar sovpada z že znanimi podatki (12–14). Več kot 70 % bolnikov je lahko terapijo nadaljevalo že isti dan, še višji je delež bolnikov, ki so nadaljevali s te-

Preglednica 2: Incidenca infuzijskih reakcij med aplikacijo parenteralnega citostatika na Onkološkem inštitutu Ljubljana med leti 2019 in 2023.
Table 2: The incidence of infusion reactions during parenteral administration of chemotherapy at the Institute of Oncology Ljubljana between 2019 and 2023.

Zdravilna učinkovina	Število bolnikov	Število infuzijskih reakcij	Incidenca
Pegiliran liposomalni doksorubicin	512	38	7,42 %
Oksaliplatin	2084	144	6,91 %
Paklitaksel	3127	97	3,10 %
Karboplatin	3330	65	1,95 %
Irinotekan	865	11	1,27 %
Docetaksel	1166	14	1,20 %
Vinorelbin	311	3	0,96 %
Etopozid	1416	6	0,42 %
Cisplatin	2603	10	0,38 %
Epirubicin	709	2	0,28 %
Doksorubicin	2582	6	0,23 %
Vinkristin	1554	3	0,19 %
Fluorouracil	1534	2	0,13 %
Ciklofosfamid	3292	2	0,06 %

rapijo s taksani tudi v naslednjih ciklih (> 80 %). Ob naslednjih ciklih se je IR ponovno pojavila redkeje, saj bolniki prejmejo intenzivirano premedikacijo z antagonisti H_1 in H_2 ter kortikosteroidi in/ali nižjo hitrostjo infundiranja taksana.

Pri pregledu rezultatov za platinove spojine že na prvi pogled izstopa oksaliplatin, pri katerem je incidenca IR 6,91 %, sledi karboplatin z incidenco 1,95 %, medtem ko je ob aplikaciji cisplatina prišlo do IR le v 0,38 %. Ti rezultati so bistveno nižji glede na podatke v literaturi, kjer je incidenca na platinove spojine približno 19 % (12). Vseeno vidimo podoben trend, kot je izpostavljen v literaturi, in sicer, da so IR najpogostejše pri oksaliplatinu, sledi karboplatin, najnižjo incidenco pa ima cisplatin (3). V literaturi zasledimo, da ob uporabi platinovih spojin pride do IR najpogosteje okoli 7. cikla terapije (15), kar je bilo primerljivo z rezultati v naši raziskavi, kjer je bila mediana cikla terapije ob pojavu IR pri oksaliplatinu v 6. ciklu, pri karboplatinu pa v 8. ciklu. Odstopal je le cisplatin, kjer so se IR pojavljale v 4. ciklu (mediana), a je treba izpostaviti, da je bilo število IR pri cisplatinu veliko manjše kot pri ostalih dveh platinovih spojinah in je posledično rezultat manj reprezentativen. Nadaljevanje s terapijo je pri platinovih spojinah bistveno manj pogosto kot pri taksanih in antraciklinih, saj je s terapijo še isti dan nadaljevalo največ 20 % bolnikov, največ 40 % bolnikov pa jih je vstopilo v naslednje cikle terapije. Podatki iz literature sicer navajajo, da se po pojavu resnih IR izogibajo ponovni uporabi platinovih spojin, predvsem zaradi dejstva, da naj bi prišlo do ponovne IR ob uporabi teh zdravilnih učinkovin pri okoli 50 % bolnikov, kljub dodatni premedikaciji (10). Ustreznejši pristop predstavlja napotitev bolnika na postopek desenzibilizacije (6). V naši

Preglednica 3: Porazdelitev resnosti infuzijskih reakcij po kriteriju CTCAE 5.0.
Table 3: Distribution of infusion reactions by severity grades based on CTCAE 5.0 criteria.

Stopnja infuzijske reakcije	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
Število bolnikov	0	357	43	3	0
Delež bolnikov	0,0 %	88,6 %	10,7 %	0,7 %	0,0 %

CTCAE – Skupna terminološka merila za neželene dogodke (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Preglednica 4: Podrobnejši prikaz podatkov o infuzijskih reakcijah (IR) po farmakoloških skupinah citostatikov.
Figure 4: Detailed overview of infusion reaction data by pharmacological groups of cytostatics.

Farmakološka skupina	Zdravilna učinkovina	Število IR	Incidenca IR	Cikel terapije, ko se pojavi IR; mediana (razpon)	Nadaljevanje infundiranja citostatika isti dan; N (%)	IR se ponovi; N (%)	Infundiranje citostatika v naslednjem ciklu; N (%)	IR se ponovi; N (%)
Taksani	Docetaksel	14	1,20 %	1 (1–2)	13/14 (93 %)	0/13 (0 %)	12/14 (86 %)	2/12 (17 %)
	Paklitaksel	97	3,10 %	1 (1–12)	71/97 (73 %)	3/71 (4 %)	79/97 (81 %)	13/79 (16 %)
Antraciklini	Doksorubicin	6	0,23 %	2 (1–4)	4/6 (67 %)	1/4 (25 %)	4/6 (67 %)	0/4 (0 %)
	PEG doksorubicin	38	7,42 %	1 (1–2)	36/38 (95 %)	4/36 (11 %)	32/38 (84 %)	2/32 (6 %)
	Epirubicin	2	0,28 %	1,5 (1–2)	1/2 (50 %)	0/1 (0 %)	1/2 (50 %)	0/1 (0 %)
Platinove spojine	Cisplatin	10	0,38 %	4 (1–12)	2/10 (20 %)	0/2 (0 %)	4/10 (40 %)	3/4 (75 %)
	Karboplatin	65	1,95 %	8 (2–19)	4/65 (6 %)	0/4 (0 %)	14/65 (22 %)	2/14 (14 %)
	Oksaliplatin	144	6,91 %	6 (1–28)	10/144 (7 %)	1/10 (10 %)	56/144 (39 %)	12/56 (21 %)

PEG – pegilirana liposomalna oblika

raziskavi je bila incidenca IR ob ponovni izpostavitvi platinovim spojinam večinoma nekoliko nižja, in sicer 14 % pri karboplatinu in 21 % pri oksaliplatinu.

Med antraciklini smo obravnavali epirubicin in doksorubicin, slednjega v standardni in pegiliran liposomalni obliki. Do razvoja pegilirane oblike je prišlo, ker ima prosta oblika doksorubicina kratek razpolovni čas, po infuziji pa doseže visoko plazemsko koncentracijo in se posledično hitro porazdeli tako v tumorsko tkivo kot tudi v ostala tkiva. Pri tem se lahko pojavi resna kardiotoksičnost, ki je posledica delovanja reaktivnih kisikovih spojin na celice srčne mišice. Z razvojem pegilirane liposomalne oblike se je bistveno podaljšal razpolovni čas zdravilne učinkovine, hkrati je prisotnega manj prostega doksorubicina. Liposomalna oblika v manjši meri prehaja v ostala tkiva, kar vpliva na pojavnost neželenih učinkov, še vedno pa dobro prehaja do tumorskih tkiv, kjer medcelični stiki niso tako tesni. Težava te oblike pa je, da pogosto povzroča IR, medtem ko jih standardna prosta oblika doksorubicina povzroča zelo redko (16, 17). Sklepamo, da do pogostejšega pojava IR pride zaradi formulacije doksorubicina in ne zaradi zdravilne učinkovine same, saj bi bila v tem primeru incidenca IR primerljiva za obe obliki. Sam mehanizem IR na pegilirano liposomalno obliko sicer ni znan, sklepajo pa, da je za višjo incidenco IR odgovoren polietilen glikol, ki lahko povzroči preobčutljivost preko aktivacije sistema komplementa (18). V skladu s temi podatki smo tudi v naši raziskavi najvišjo incidenco IR med antraciklini zabeležili pri pegiliranem liposomalnem

doksorubicinu, in sicer 7,42 %. Najpogosteje so se IR pojavljale v prvem ciklu terapije. V literaturi se incidenca IR na pegilirano liposomalno obliko doksorubicina giblje okoli 9–14 %, naši podatki pa se skladajo tudi s predhodnimi podatki o pojavu IR v prvem ciklu terapije (3). Velika večina bolnikov je terapijo z antraciklini nadaljevala tako isti dan kot tudi ob naslednjih ciklih terapije, aplikacije pa so potekale ob intenzivnejši premedikaciji in počasnejšem infundiranju zdravila. Ponovne IR za pegilirano liposomalno obliko doksorubicina niso značilne, tudi v našem vzorcu se je IR pojavila le pri 6 % bolnikov, ki so v predhodnih ciklih že doživeli IR.

Naša raziskava ima tudi nekaj omejitev. Ob primerjavi rezultatov s podatki iz literature smo opazili, da so podatki o IR le redko objavljeni, tisti, ki pa so na voljo, ne vključujejo vseh informacij, potrebnih za neposredno primerjavo, pri čemer manjkajo predvsem podatki o premedikaciji in izvedenih ukrepih ob pojavu IR. Pri zdravilnih učinkovinah z nizkim številom IR so razen izračuna incidence IR izračuni ostalih parametrov manj zanesljivi. Če pogledamo na primer statistiko o nadaljevanju terapije z neko zdravilno učinkovino v naslednjih ciklih, je zanesljivost izračunanih parametrov bistveno različna, če sta bili zaznani zgolj dve IR ali pa jih je bilo več kot sto. Če bi v raziskavo vključiti vse slovenske bolnišnice, ki izvajajo onkološko zdravljenje, bi na ta način dobili večji vzorec bolnikov in s tem tudi več zapisov o IR. Mediano cikla ob pojavu IR na platinove spojine smo pri naših bolnikih sprva določili okoli tretje aplikacije učinkovine, kar pa se ni skladalo s podatki iz literature, kjer je bilo navedeno, da do IR po navadi pride okoli sedmega cikla. Zaradi navedenega neskladja smo se odločili, da pregledamo tudi predhodno terapijo bolnikov pred letom 2019. Ugotovili smo, da je veliko bolnikov, ki so prejemali platinove spojine in so doživeli IR v prvem ali drugem ciklu terapije, v resnici to zdravilno učinkovino prejemalo že v preteklosti. Ko smo upoštevali tudi te cikle terapije, smo prišli do bolj primerljivih rezultatov z literaturo. Prav tako ne moremo biti povsem prepričani, da so bile poročane vse IR po parenteralni aplikaciji citostatikov, saj tistih stopnje 1 po CTCAE 5.0 v naši raziskavi nismo zaznali. Opazili smo, da je ob IR stopnje 2 ali 3 bolnik večkrat naknadno omenil, da se je že ob predhodni aplikaciji zdravilne učinkovine počutil slabše oziroma je navedel kakšen simptom, ki bi lahko nakazoval na IR stopnje 1 že v prejšnjem ciklu terapije, vendar o tem takrat ni poročal. Čeprav protokol obravnave bolnika ob infuzijski reakciji predvideva obvezno izpolnjevanje poročila, na podlagi katerih smo ocenjevali incidenco IR, dopuščamo možnost, da je zaradi neporočanja dogodkov incidenca IR lažno nižja.

4 SKLEP

V retrospektivni analizi infuzijskih reakcij na OI med leti 2019 in 2023, v katero so bili vključeni 403 bolniki, smo največ IR zabeležili pri zdravljenju z oksaliplatinom (144), paklitakselom (97) in karboplatinom (65), ki jih v onkologiji uporabljamo pogosto, medtem ko je bila najvišja incidenca IR zabeležena pri pegilirani liposomalni obliki doksorubicina (7,42 %). Resnost večine IR je bila ocenjena kot stopnja 2 po CTCAE 5.0 (88,6 %), sledile so IR stopnje 3 (10,7 %), preostanek IR pa je bil stopnje 4 (0,7 %). Pri različnih zdravilnih učinkovinah v posamezni terapevtski skupini so si IR podobne glede na stopnjo IR, cikel pojava IR in nadaljevanja s terapijo. Za nekatere zdravilne učinkovine, kot so npr. doksorubicin, paklitaksel, docetaksel in epirubicin, lahko dokaj dobro predvidimo čas pojava IR, saj se pri njih skoraj vedno pojavijo v prvem ali drugem ciklu terapije. Malce težje je iz rezultatov sklepati na nastop IR pri platinovih spojinah, pri katerih se IR v splošnem pojavijo okoli sedmega cikla, a je razpon bistveno večji. Pri platinovih spojinah se lahko IR pojavi tudi ob ponovni infuziji učinkovine čez nekaj let.

5 LITERATURA

1. *Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2024. [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/LetnoPorocilo2021.pdf*
2. *Statistični urad Republike Slovenije. [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: https://pxweb.stat.si/SiStatData/pxweb/sl/Data/-/05L3016S.PX/*
3. *Castells M, Matulonis U, Horton T. Infusion reactions to systemic chemotherapy [Internet]. UpToDate; 2023 [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy*
4. *Jezeršek Novaković B, Pajk B: Sistemsko zdravljenje: Neželeni učinki. In: Onkologija: Učbenik za študente medicine. 1st ed. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. p. 293- 327.*
5. *National Insitutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 Nov 27 [cited 2024 Mar 27]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf*

6. Barroso A, Estevinho F, Hespanhol V, Teixeira E, et al. Management of infusion-related reactions in cancer therapy: strategies and challenges [Internet]. ESMO Open. 2024 Mar [cited 2024 Apr 15];9(3). Available from: https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00690-2/fulltext
7. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 115, Issue 3, Supplement 2, 2005, S483-S523.
8. Kelso MJ. Patient education: Anaphylaxis symptoms and diagnosis (Beyond the basics) [Internet]. UpToDate. Last updated 2023 Mar 12 [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-symptoms-and-diagnosis-beyond-the-basics#topicContent
9. Kopač P. Desenzibilizacija za zdravila. Zbornik sestanka Takojšnje reakcije med aplikacijo onkoloških in bioloških zdravil. Ljubljana: Alergološka in imunološka sekcija SZD; 2018. p. 54-57.
10. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist. 2007 May;12(5):601-9.
11. Roselló S, Blasco L. García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology,Volume 28, Supplement 4, 2017,iv100-iv118.
12. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. Curr Oncol. 2014 Aug;21(4):e630-41.
13. Mendez S, Culmone K, Ramos R, Sweeney-Moore A. Hypersensitivity Reactions: Practice Recommendations for Paclitaxel Administration. Clin J Oncol Nurs. 2021 Dec 1;25(6):713-716.
14. Stehlin F, Sohi D, Gilbert L, Isabwe G. Hypersensitivity Reactions to Paclitaxel: Premedication Enhancement to Safely Achieve Treatment Completion, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 151, Issue 2, Supplement,2023, AB334.
15. Pandey A, Bhosale B, Pandita V, Singh A, Ghosh J, Ghosh J, Bajpai J. Carboplatin hypersensitivity in relapsed ovarian carcinoma: A therapeutic challenge. Indian J Med Paediatr Oncol. 2014 Jan;35(1):17-20.
16. BC Cancer. Doxorubicin pegylated liposomal: Drug monograph [Internet]. [Cited 2024 Jun 25]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Doxorubicin%20pegylated%20liposomal_monograph.pdf
17. Alhaja M, Chen S, Chin AC, et al. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin after conventional doxorubicin exposure in patients with sarcoma and breast cancer. Cureus. 2023 Sep;15(9).
18. Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil®): possible role in hypersensitivity reactions. Ann Oncol. 2003 Mar;14(9):1430-7.