

UVAJANJE NOVIH FARMACEVTSKIH STORITEV OB PREHODU NA CENTRALIZIRANO PRIPRAVO PROTITUMORSKIH ZDRAVIL IMPLEMENTING NEW CLINICAL PHARMACY SERVICES PARALLEL TO THE INTRODUCTION OF CENTRALIZED PREPARATION OF ANTI-CANCER DRUGS

Lea Knez¹, Maja Jošt¹, Janez Toni¹, Nadja Triller¹, Tanja Čufer¹

Prispelo: 6. 1. 2010 - Sprejeto: 20. 3. 2010

Izvirni znanstveni članek
UDK 615.2 + 616-006

Izvleček

Uvod: Protitumorska zdravila uvrščamo med zdravila z velikim tveganjem. Pri zagotavljanju kakovosti, varnosti in učinkovitosti uporabe protitumorskih zdravil vloga farmacevta ne sme biti omejena le na njihovo pripravo. S prispevkom želimo predstaviti vpeljavo farmacevtske storitve pregled predpisa kemoterapije v klinično prakso in z analizo zabeleženih ukrepov prikazati njene koristi.

Metode: Raziskava je potekala v Bolnišnici Golnik KOPA, kjer protitumorska zdravila pripravljajo centralizirano. Uporabili so metode za vpeljavo storitve pregled predpisa kemoterapije. Po njeni vpeljavi so farmacevti leta 2009 v petmesečnem obdobju beležili ukrepe med njenim izvajanjem in jih analizirali.

Rezultati: Pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta smo vpeljali v rutinsko klinično prakso in ob tem opredelili njegove naloge in dolžnosti. V opazovanem obdobju je bilo vključenih 506 naročil kemoterapije, pri njihovem pregledu pa je pet farmacevtov zabeležilo 211 ukrepov. Velik delež ukrepov dokazuje, da je vpeljana storitev koristna. Ukrepi so vključevali protitumorska zdravila (31 %), antiemetike (41 %) in druga zdravila v podpornem zdravljenju (12 %). Do neskladij je prišlo pri kategorijah »odmerek in režim odmerjanja« (64 %), »izbira zdravila« (21 %) in »administrativna« kategorija (14 %). Najbolj pogoste kategorije in podkategorije z zaznamimi neskladji kažejo, katera področja je potrebno izboljšati. Zdravniki so uresničili večino predlaganih ukrepov (76 %), kar potrjuje potrebo in smiselnost predlaganih intervencij tudi z zdravniškega zornega kota. Zbrani podatki zaenkrat ne vsebujejo informacij o kliničnem pomenu predlaganih uresničenih in neuresničenih ukrepov za bolnikovo zdravstveno oskrbo.

Zaključek: Velik delež intervencij, opisan v tej študiji, potrjuje, kako pomembno je, da v onkološko dejavnost vključimo farmacevtova klinična znanja, da bi zagotovili visoko kakovost njenih storitev.

Ključne besede: klinična farmacija, zdravljenje z zdravili, kemoterapija, onkologija, rak

Original scientific article
UDC 615.2 + 616-006

Abstract

Introduction: Anti-cancer drugs belong to a group of high-risk medications. In guaranteeing the quality, safety and efficacy of these drugs, pharmacists' role should not be restricted to overseeing their preparation. This study describes the implementation of a new pharmacy service – chemotherapy prescription screening – and evaluates its benefits by analysing the recorded interventions.

Methods: The study was conducted in a Slovene teaching hospital with centralized chemotherapy preparation, in which methods to implement chemotherapy prescription screening were introduced. After this service had been implemented, the performed interventions were recorded over a five-month period in 2009.

Results: Chemotherapy prescription screening by pharmacists was integrated into routine clinical practice, and pharmacists' responsibilities and duties were defined. During the study period, 506 cancer prescriptions were reviewed by five pharmacists, who recorded 211 interventions. The high rate of interventions emphasizes the role

¹Bolnišnica Golnik KOPA, Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenija
Kontaktni naslov: e-pošta: lea.knez@klinika-golnik.si

that pharmacists play in oncology services. The interventions involved cancer drugs (31%), antiemetics (41%) and other support care drugs (12%). The identified problems were related to the following categories: "dose, frequency and regimen" (64%), "drug selection" (21%) and "administrative" (14%). Clinicians accepted most pharmacists' recommendations (76%), thereby confirming the need for the proposed interventions also from a medical point of view. However, the study provides no information on the clinical significance of the recorded interventions, whether accepted or not.

Conclusion: The high rate of interventions recorded in this study stresses the importance of integrating pharmacists' clinical roles into oncology services in order to maintain high quality standards of cancer treatment.

Key words: clinical pharmacy, drug therapy, chemotherapy, oncology, cancer

1 Uvod

Ob povečevanju incidence raka se mora onkološka dejavnost nenehno razvijati in izpopolnjevati. Neizogiben del razvoja je tudi raziskovanje, ki v onkološki dejavnosti ne sme biti usmerjeno le k odkrivanju novih diagnostičnih metod, zdravil in načinov zdravljenja, temveč mora stremeti tudi k optimizaciji in izboljšanju že utečenih načinov dela. Če dandanes nova, tarčna zdravila obljublajo možnost individualne izbire zdravljenja glede na značilnosti posameznega bolnika in biologijo posamezne vrste raka, ohranja kemoterapija osrednjo vlogo pri zdravljenju velikega števila različnih vrst raka.

Protitumorska zdravila uvrščamo med zdravila z visokim tveganjem: napake pri njihovem predpisovanju, pripravi in uporabi pa so povezane z visokim tveganjem za neželene učinke, ki jih imajo na bolnikovo zdravje in življenje (1, 2). Tveganje za pojav resnih neželenih učinkov ni omejeno le na napake pri uporabi teh zdravil, ampak je prisotno tudi ob doslednem upoštevanju vseh preverjenih znanj, veljavnih navodil in priporočil za njihovo uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Prav zaradi prisotnosti tveganja so postopki predpisovanja, priprave in dajanja protitumorskih zdravil ustrezno predpisani in zahtevajo sodelovanje zdravstvenih delavcev različnih strok (3, 4).

Farmacevti imajo zelo pomembno vlogo pri upravljanju tveganja, povezanega s protitumorskimi zdravili (3, 4, 5, 6, 7). Priporočila o farmacevtski onkološki dejavnosti so si enotna pri opisovanju vloge in dolžnosti farmacevta pri pripravi teh zdravil in poudarjajo nujnost vzpostavitve centralizirane priprave protitumorskih zdravil. Priporočila so si enotna tudi glede nujnosti vključitve farmacevta v onkološko dejavnost z različnimi kliničnimi dejavnostmi, vendar pa je ta vloga opisana ohlapno in vsebuje veliko razlik v obsegu ter vsebino farmacevtovih nalog in dolžnosti opredeljuje zelo različno (3, 4, 5, 6, 7). Tako nekatera priporočila opisujejo preverjanje izračuna odmerkov predpisanih zdravil glede na bolnikovo telesno

površino zgolj kot zaželeno (3), druga priporočila pa ob tem izpostavljajo pomembnost preverjanja odmerka glede na bolnikovo krvno sliko, ledvično in jetrno funkcijo, potrditev stabilnosti učinkovin v izbranem mediju in njegovem volumnu, ugotavljanje ustreznosti predpisa antiemetičnega in drugega podpornega zdravljenja in še zlasti pregleda morebitnih interakcij med predpisanimi zdravili in bolnikovim kroničnim zdravljenjem (6). Z razvojem novih protitumorskih učinkovin se je povečalo tudi znanje o možnih součinkih med samimi protitumorskimi učinkovinami ter med njimi in ostalim podpornim in drugim farmakološkim zdravljenjem. Osveščanje o medsebojnem delovanju je tako postalo ena najpomembnejših nalog kliničnega farmacevta na področju onkologije.

Korist dodatnega preverjanja predpisovanja kemoterapije s strani farmacevta trdno podpirajo tudi rezultati sicer maloštevilnih študij (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Prispevek teh dejavnosti k zagotavljanju varnosti bolnikov najbolj nazorno dokazuje poročilo britanske Državne agencije za vpogled v bolnikove izide in smrt (*angl.* National Enquiry into Patient Outcome and Death, v nadaljevanju NCEPOD), v kateri so pregledali značilnosti in zdravljenje bolnikov, ki so umrli v 30 dneh po dajanju kemoterapije (8). Farmacevt predpisa kemoterapije ni pregledal pri polovici teh bolnikov. Na podlagi teh rezultatov je NCEPOD prepoznala sodelovanje farmacevta pri preverjanju predpisovanja kemoterapije kot nujen ukrep za zmanjšanje pojava napak s potencialno smrtnim izidom.

Zgornji podatki dokazujejo, da ima farmacevt pomembno vlogo ne le pri pripravi protitumorskih zdravil, temveč tudi kot varnostni mehanizem pri njihovem predpisovanju. Sodelovanje farmacevta v multidisciplinarnem timu prispeva ekspertizo s področja farmakokinetike in interakcij med zdravili, zato moramo za izboljšanje kakovosti in varnosti zdravljenja s protitumorskimi zdravili stremeti k sodelovanju farmacevtov v vsakem koraku njihove uporabe.

Namen tega dela je opisati vpeljavo novih farmacevtskih kliničnih storitev ob prehodu na centralizirano pripravo

protitumorskih zdravil v Bolnišnici Golnik KOPA ter ovrednotiti dodano vrednost te storitve.

2 Materiali in metode

Članek opisuje razvoj nove onkološke dejavnosti – pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta, ter podaja rezultate farmacevtovih ukrepov v petmesečnem obdobju med junijem in novembrom 2009.

2.1 Materiali

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo je s svojo terciarno dejavnostjo usmerjena k diagnostiki in zdravljenju bolnikov s pljučnimi in alergijskimi boleznimi, s svojo raziskovalno dejavnostjo pa k razvoju novih storitev in izboljšanju utečenih procesov dela (15). Obseg onkološke dejavnosti se je od pričetka zdravljenja s kemoterapijo leta 1986 razširil: v bolnišnici letno odkrijejo 400 novih primarnih tumorjev pljuč in s sistemskim zdravljenjem zdravijo okoli 150 bolnikov z drobnoceličnim in nedrobnoceličnim pljučnim rakom ter mezoteliomom. V bolnišnici se na enoti za sistemsko zdravljenje zdravijo ambulantni in hospitalizirani bolniki. V času poteka študije so bili citostatiki edina protitumorska zdravila, potrebna rekonstitucije.

Med potekom študije so kemoterapijo predpisovali štiri zdravniki: trije specialisti internisti pulmologi in en specialist internist onkolog. Naročilo za pripravo kemoterapije je podano v obliki obrazca »klinična pot kemoterapije«, ki služi kot receptni obrazec za kemoterapijo, obenem pa tudi za evidenco, vodenje in načrtovanje celotnega bolnikovega zdravljenja s kemoterapijo (Slika 1).

Pripravo kemoterapije, ki je prvotno potekala na oddelku, so marca 2007 prenesli v lekarno. V času poteka študije je predpis kemoterapije pregledovalo pet magistrov farmacije, kemoterapijo pa so pripravljali trije magistri farmacije in dva farmacevtska tehnika.

2.2 Metode pri uvajanju nove storitve pregleda predpisa kemoterapije

Vključevanje farmacevtov v pregled predpisa kemoterapije se je pričelo takoj ob prenosu priprave kemoterapije v lekarno, vendar se je obseg dejavnosti v času spreminjal. Pri oblikovanju dejavnosti je bilo ključno stalno sodelovanje vseh članov zdravstvenega tima: zdravnikov, medicinskih sester in farmacevtov, ki so predloge o procesu izmenjevali v vsakodnevni praksi in na usmerjenih sestankih. Metodološke točke, ki so bile nujne za doseg sedanje ravni dela, so izpostavljene v nadaljevanju.

2.2.1 Pregled literature

Evropske, angleške, ameriške in kanadske standarde in priporočila za farmacevtsko onkološko dejavnost so pregledali, da bi se seznanili z nalogami in dolžnostmi farmacevtov; večjo pozornost pa so tudi namenili opisu farmacevtovega dela pri pregledu predpisa kemoterapije (3, 5, 6, 7). Pregledane študije, ki so poročale o napakah pri predpisovanju in pripravi kemoterapije ali so vrednotile učinek uvedbe novih storitev za njihovo zmanjšanje, so izpostavile tista področja, pri katerih je tveganje za napake večje (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Dejavnosti so načrtovali tako, da je bilo tveganje na teh mestih čim manjše.

2.2.2 Izdelava informacijskih listov za uporabljene sheme kemoterapije

Za vsako uporabljeno shemo kemoterapije je bil izdelan informacijski list s podatki o odmerjanju in režimu odmerjanja citostatikov, volumnu nosilnih raztopin protitumorskih zdravil, vrstnemu redu in času dajanja zdravil, natančnim predlogom premedikacije z antiemetiki in drugim podpornim zdravljenjem, z opisom potrebe po prilagoditvi odmerkov citostatikov, pričakovanih neželenih učinkih in z navodili o ukrepanju ob njihovem pojavu ter s podatki o součinkovanju zdravil in drugih načinov zdravljenja. Informacijski listi so bili izdelani na podlagi povzetkov glavnih značilnosti zdravil (16, 17), navodil za posamezno shemo kemoterapije svetovnih terciarnih centrov za zdravljenje onkoloških bolnikov in strokovnih združenj (3, 6, 18, 19) ter druge objavljene literature (20, 21, 22). Pregledane podatke so si zdravniki, medicinske sestre in farmacevti interpretirali na podlagi lastnih kliničnih izkušenj in jih v okviru zmožnosti v ustanovi oblikovali v informacijske liste, ki povzemajo usklajene informacije o zdravljenju s posamezno shemo kemoterapije.

2.3 Metode pri pregledu predpisa kemoterapije s strani farmacevta

Obseg storitve pregleda predpisa kemoterapije s strani farmacevta se je od začetka njegove vpeljave spreminjal in se še vedno spreminja. V nadaljevanju opisujemo proces dela, ki je v veljavi od marca 2009 do konca preučevanega obdobja (Slika 2).

Vsako naročilo kemoterapije mora pred sprejemom in začetkom priprave pregledati farmacevt. Ta lahko sprejme in začne s pregledom predpisa kemoterapije le, če je predpis pregledal zdravnik specialist, akreditiran za predpisovanje kemoterapije, in je to označeno z njegovim podpisom na obrazcu »klinična pot kemoterapije«. Farmacevt najprej pregleda, če so izpolnjeni vsi potrebni administrativni podatki.

Nalepka bolnika		1. Soglasje bolnika k izvajanju sistemske terapije podpisano dne:			
3. Ciklus ST / Datum		1A /		1B /	
4. Klinični pregled narejen		DA	NE	DA	NE
5. Telesna zmogljivost po WHO (vpiši)		1	2	3	4
6. Telesna temperatura >37,5 °C		DA	NE	DA	NE
7. teža / višina / površina					
8. Krvna slika pred terapijo	levkociti (vpiši vrednost)				
	nevtrofili (abs. Število)				
	trombociti				
	hemoglobin (g/L)				
9. Blokem. izpiti	ECC				
	kreatinin (vpiši vrednost)				
10. Preiskava za oceno uspeha zdravljenja predviden / izveden					
11. Odvzem vzorcev za biobanko					
12. Uspeh zdravljenja					
13. Sist. terapija	Zdravilo _____ (odmerek)				
	Delež predhod. odmerka (%) / zamik (dni)	/		/	
	Zdravilo _____ (odmerek)				
	Delež predhod. odmerka (%) / zamik (dni)	/		/	
	Zdravilo _____ (odmerek)				
14. Uporabljen rastni dejavnik (vrsta, odmerek)					
15. Uporabljen antiemetik (vrsta, odmerek)					
16. Ostala podporna terapija					
		neželjeni učinki 1. cikla			
17. neželjeni učinki	Med. sestra	Alopecija (stopnja)			
		Koža			
		Izguba apetita			
		Slabost / bruhanje (stopnja)			
		Opstipacija			
	zdravnik	Driska (stopnja)			
		Vnetje ustne sluznice (stopnja)			
		Utrujenost			
		Neutropenija			
		Febrilna neutropenija			
Podpis zdravnika					
Podpis farmacevta					

Patient identification label		1. Patient consent for systemic therapy signed on: (date):			
3. CT cycle / Date		1A /		1B /	
4. Performed clinical examination		YES	NO	YES	NO
5. WHO performance status (complete)		1	2	3	4
6. Body temperature >37.5 °C		YES	NO	YES	NO
7. weight / height / body surface area					
8. Blood test results prior CT	leukocytes (complete with value)				
	neutrophils (abs. value)				
	platelets				
	hemoglobin (g/L)				
9. Biochem. prior CT	ECC				
	creatinine (complete with value)				
	urea (complete with value)				
10. Investigations for assessment of response planned / performed					
11. Scheduled sampling for bio-bank archive					
12. Treatment response					
13. Systemic therapy	Drug _____ (dose)				
	% of previous dose (%) / delay (days)	/		/	
	Drug _____ (dose)				
	% of previous dose (%) / delay (days)	/		/	
	Drug _____ (dose)				
14. Used growth factors (drug, dose)					
15. Used antiemetics (drug, dose)					
16. Other support therapy					
		1 st cycle adverse drug events			
17. adverse drug reactions	nurse	Alopecia (grade)			
		Skin			
		Loss of appetite			
		Nausea / Vomiting (grade)			
		Constipation			
	clinician	Diarrhoea (grade)			
		Mucositis (grade)			
		Tiredness			
		Neutropenia			
		Febrile neutropenia			
Clinician's signature					
Pharmacist's signature					

Slika 1. Del obrazca »klinična pot kemoterapije«.
 Figure 1. Part of the »chemotherapy form«.

Nato mora preveriti ustreznost predpisanih odmerkov protitumorskih zdravil glede na bolnikovo telesno površino, upoštevajoč bolnikovo jetrno in ledvično funkcijo ter izbrano shemo zdravljenja. Farmacevt mora pregledati tudi, ali je glede na izvide krvne slike potrebna prilagoditev odmerkov protitumorskih zdravil ali celo preložitve kemoterapije. Ob pregledu predpisa kemoterapije je potrebno preveriti ustreznost predpisanega podpornega zdravljenja, ki poleg zdravljenja z antiemetiki zajema tudi predpisovanje zdravil za preprečevanje drugih neželenih učinkov. Farmacevt preveri tudi potrebo po spremembi dogovorjenega načina administracije in nosilnega topila za posamezno zdravilo, čas in vrstni red dajanje protitumorskih zdravil in podpornega zdravljenja. Pri pregledu predpisa kemoterapije farmacevt uporablja posebni obrazec, ki služi za zapis potrebnih podatkov, označevanje opravljenih pregledov in zapis ukrepov s pripadajočimi izidi. Vprašanja in nejasnosti, ki se pojavijo ob predpisu kemoterapije, se razrešijo skupaj z odgovornim zdravnikom. Ob zaključku pregleda farmacevt s svojim podpisom na obrazec »klinična pot kemoterapije« sprejme naročilo in ga posreduje v pripravo.

2.4 Metode pri analizi farmacevtovih ukrepov ob pregledu predpisa kemoterapije

Farmaceutovi ukrepi so bili zbrani v retrospektivni presečni študiji med junijem in novembrom 2009. Pri vsakem ukrepu so zabeležili ugotovljeno neskladje s priporočili na informativnih listih, predlagani ukrep in njegovo uresničenje. Ugotovljena neskladja so kategorizirali glede na klasifikacijo, izdelano na podlagi pregledane literature (9, 10, 12, 13, 14) in lastnih opazovanj. Neskladja so združili v štiri kategorije: »administrativni«, »zdravilo«, »odmerek in režim odmerjanja« ter »dajanje zdravila«. Vsaka kategorija je imela več podskupin. Predlagane ukrepe je zdravnik lahko uresničil, uresničil z manjšimi spremembami ali jih ni uresničil.

Podatki so bili vnešeni v preglednico, izdelano v programu SPSS, verzija 16. Podatki so predstavljeni kot absolutne vrednosti in deleži. Kjer je možno, so podane povprečne vrednosti in razpon vrednosti. Za analizo povezav in razlik smo uporabili test hi-kvadrat in t-test. Kot statistično značilnost je privzeta vrednost p , manjša od 0,05.

3 Rezultati

V Bolnišnici Golnik KOPA so bile farmacevtske onkološke storitve v smislu centralizirane priprave

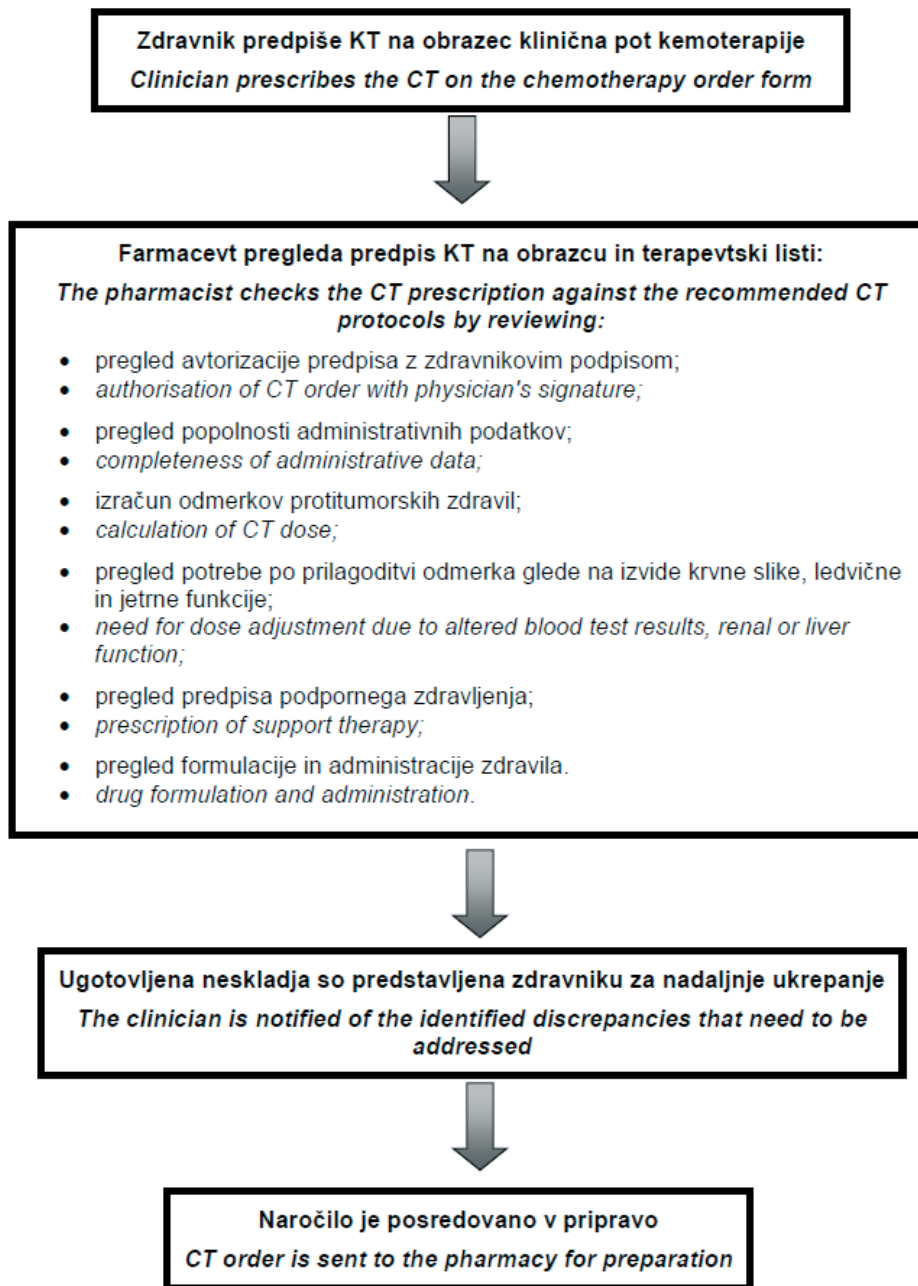
protitumorskih zdravil nadgrajene z uvedbo pregleda predpisa kemoterapije s strani farmacevta, ki je danes obvezen korak v procesu zdravljenja bolnikov s kemoterapijo.

V obdobju med 22. junijem in 30. novembrom 2009 je bilo sprejetih 506 naročil kemoterapije, pri katerih je bilo zabeleženih 211 ukrepov (Tabela 1). Največ naročil, ki je zahtevalo farmacevtovo ukrepanje, se je nanašalo na sheme cisplatin – gemcitabin (69/211; 32,7 %), cisplatin – etopozid (35/211; 16,6 %) in karboplatin – gemcitabin (27/211; 12,8 %), kar sovpada z najbolj pogosto predpisanimi shemami v bolnišnici. Zabeleženi ukrepi so se v 30,8 % nanašali na protitumorska zdravila, v 41,2 % na antiemetike, v 12,3 % pa na drugo podporno zdravljenje. Kortikosteroidi so bili vpleteni v tretjino ukrepov (70/221).

Farmaceutovi ukrepi so bili najbolj pogosto potrebni zaradi neskladij, povezanih z odmerkom ali režimom odmerjanja zdravila (64,0 %). Sledila so neskladja zaradi manjkajočega predpisa zdravila ali predpisa nepotrebne zdravila (21,3 %) in neskladja administrativne narave (14,2 %) (Tabela 2).

Izmed posameznih podskupin znotraj kategorije »odmerek in režim odmerjanja« so farmacevtovo ukrepanje najpogosteje (79/211, 37,4 %) zahtevala neskladja predpisanega odmerka podpornega zdravljenja z informacijskim listom. V 58 izmed teh primerov je bilo vpleteno zdravilo deksametazon. V več kot 15 % intervencij, še vedno znotraj kategorije »odmerek in režim odmerjanja«, so farmacevti predlagali spremembo odmerka protitumorskega zdravila zaradi prevelikega odstopanja od izračuna (20/211; 9,5 %), prilagoditev odmerka zaradi izvidov krvne slike (8/211; 3,8 %) ali oslabiljene ledvične oziroma jetrne funkcije (6/211; 2,8 %). Znotraj kategorije »zdravila« je bilo potrebnih 10,0 % (21/211) ukrepov, ker ustrezni antiemetiki ali druga zdravila podpornega zdravljenja niso bila predpisana, 7,6 % (16/211) ukrepov pa se je nanašalo na nepotrebni predpis istih zdravil. Znotraj »administrativne« kategorije so manjkajoči podatki, bodisi administrativne narave (9,5 %; 20/211) bodisi glede odmerka zdravil (7,1 %; 15/211) pogosto zahtevali farmacevtovo ukrepanje. V štirih od 211 intervencij (1,9 %) je ukrepanje zahtevala razlika v predpisu odmerka protitumorskega zdravila na obrazcu »klinična pot kemoterapije« in terapevtski listi. V omenjene intervencije so bila pri štirih različnih bolnikih vpletena zdravila pemetreksed, cisplatin in gemcitabin, in sicer so razlike med predpisoma bile v razponu od 13 do 90 %.

Zdravniki so uresničili 75,8 % farmacevtovih predlogov, 4,7 % predlogov so uresničili v spremenjeni obliki, 16,6 % predlogov pa niso uresničili.



Slika 2. Potek sprejema naročila kemoterapije.

Figure 2. Process flowchart for acceptance of a chemotherapy order.

Legenda: kemoterapija (KT)

Footnote: chemotherapy (KT)

Tabela 1. Značilnosti zabeleženih intervencij.
Table 1. Characteristics of the recorded interventions.

Značilnost <i>Characteristic</i>	n	%
DELEŽ INTERVENCIJ <i>Number of interventions</i>	211/506	41,7
ZDRAVILA, VPLETENA V INTERVENCIJO <i>Drugs involved in the intervention</i>		
protitumorska zdravila <i>Anti-cancer drugs</i>	65/211	30,8
antiemetična zdravila <i>Antiemetics</i>	87/211	41,2
drugo podporno zdravljenje <i>Other support therapy drugs</i>	26/211	12,3
nobeno zdravilo <i>No drug</i>	33/211	15,6
URESNIČENI PREDLOGI INTERVENCIJ <i>Intervention implementation</i>		
uresničen <i>Implemented</i>	160/211	75,8
uresničen s spremembo <i>Implemented with amendments</i>	10/211	4,7
ni uresničen <i>Not implemented</i>	35/211	16,6

Tabela 2. Klasifikacije neskladij, zaznanih znotraj intervencij s pripadajočimi primeri intervencij in frekvencami.

Table 2. Classification of intervention problems including examples and frequencies.

Klasifikacija <i>Classification</i>	Primer <i>Example</i>	N	%
ADMINISTRATIVNI <i>Administrative</i>		32/211	15,2
ni administrativnega podatka <i>Administrative data missing</i>	Ni zapsanega datuma prejema KT. <i>CT date not recorded.</i>	20/211	9,5
naročilo ni avtorizirano <i>Unauthorized CT order</i>	Naročilo KT ni podpisano s strani odgovornega zdravnika. <i>CT order not signed by the responsible clinician.</i>	7/211	3,3
napačen administrativni podatek <i>Wrong administrative data</i>	Telesna višina se med posamezni krogi razlikuje za 9 cm. <i>Patient's height between two cycles differs by 9 cm.</i>	3/211	1,4
drugo <i>Other</i>	Ni izpolnjenega obrazca »izvajanje sistemske terapije«. <i>CT not ordered through the Chemotherapy form.</i>	2/211	0,9

ZDRAVILA		45/211	21,3
Drug			
manjkajoče zdravilo <i>Needed drug not ordered</i>	Ob cisplatinu ni predpisana antiemetično zdravljenje. <i>No antiemetics prescribed alongside cisplatin.</i>	21/211	10,0
nepotrebno zdravilo <i>Drug not needed</i>	Bolnik ima predpisan metilprednizolon v kronični terapiji in deksametazon kot antiemetično zdravljenje ob kemoterapiji. <i>Duplication of therapy with methylprednisolone (regular therapy) and dexamethasone (antiemetic during CT).</i>	16/211	7,6
zdravilo kontraindicirano <i>The prescribed drug is contraindicated</i>	Bolniku, ki ima ocenjeno GFR pod 50 mL/min, je predpisan cisplatin. <i>Cisplatin prescribed for patient with GFR below 50 mL/min.</i>	5/211	2,4
drugo <i>Other</i>	Pri bolniku je naročeno tri-dnevno zdravljenje z etopozidom, vendar je na terapevtski listi napisano zdravljenje samo za en dan. <i>Three doses of etoposide ordered, but only one dose prescribed on drug chart.</i>	3/211	1,4
ODMEREK IN REŽIM ODMERJANJA		133/211	63,0
Dose and regimen			
neskladje odmerka podporne terapije z informacijskimi listi <i>Prescribed dose of supportive care drugs differs from internal recommendation</i>	Ob shemi na osnovi cisplatina je predpisan deksametazon 12 mg. <i>Dexamethasone 12mg ordered for patients on cisplatin-based CT.</i>	79/211	37,4
odstopanje odmerka protitumorskega zdravila glede na izračun <i>Discrepancy between the prescribed dose and calculated dose</i>	Predpisani odmerek karboplatina se razlikuje za več kot 10 % od izračuna na podlagi sedanje ocene GFR. <i>A difference of more than 10% between the prescribed carboplatin dose and the dose calculated based on current GFR estimation.</i>	20/211	9,5
ni podatka o odmerku <i>Chosen drug dose not written on the CT order</i>	Na obrazcu »izvajanje sistemske terapije« ni zapisana želena koncentracija pod krivuljo za karboplatin. <i>The targeted concentration under the curve for carboplatin is not recorded on the CT form.</i>	15/211	7,1
potrebna prilagoditev protitumornega zdravila zaradi krvne slike <i>Need for adjustment of anti-cancer drug dose due to altered blood test results</i>	Ni prilagoditve odmerka enega ali vseh protitumorskih zdravil glede na krvno sliko. <i>Dose of one or several anti-cancer drugs is not adjusted according to blood test results.</i>	8/211	3,8
potrebna prilagoditev protitumorskega zdravila zaradi ledvične ali jetrne funkcije <i>Need for adjustment of anti-cancer drug dose in impaired renal or liver function</i>	Ni prilagoditve odmerka glede na oslABLJENO ledvično ali jetrno funkcijo. <i>No dose adjustment in impaired renal or liver function.</i>	6/211	2,8
drugo <i>Other</i>	Na obrazcu »izvajanje sistemske terapije« je predpisan drugačen odmerek citostatika kot na terapevtski listi. <i>Discrepancy between anti-cancer drug doses prescribed on the chemotherapy form and on the drug chart.</i>	5/211	2,4
APLIKACIJA		1/211	0,5
Administration			
drugo <i>Other</i>	Pri bolniku je predpisan antiemetik za intravensko dajanje, čeprav je vsa ostalo zdravljenje z zdravili za peroralno dajanje. <i>Patient was prescribed intravenous antiemetics whereas other drugs were prescribed for oral administration.</i>	1/211	0,5

Legenda: kemoterapija (KT); glomerulna filtracija (GFR)

Footnote: chemotherapy (CT); glomerular filtration rate (GFR)

Določene kategorije neskladij so bile bolj pogosto povezane z določenimi skupinami zdravil (hi-kvadrat, $df=6$, $p<0,001$): ukrepi v »administrativni« kategoriji pogosto niso bili vezani na nobeno posamezno zdravilo, temveč na naročilo kot celoto, neskladja iz kategorije »zdravilo« so se bolj pogosto kot na protitumorska zdravila nanašala na antiemetična zdravila in drugo podporno zdravljenje, medtem ko so se neskladja iz kategorije »odmerek in režim odmerjanja« bolj pogosto kot na zdravila drugega podpornega zdravljenja nanašala na protitumorska zdravila in antiemetično zdravljenje. Zdravniki so tudi bolj pogosto sprejeli in uresničili ukrepe različne narave (hi-kvadrat, $df=4$, $p=0,023$): ukrepi administrativne narave so bolj pogosto uresničili, in sicer vse predlagane ukrepe (29/29), kot intervencije, vezane na odmerek in režim odmerjanja zdravil, ki so jih zdravniki uresničili v 72,5 % (95/131). Večji delež neuresničenih ukrepov je bil tudi med tistimi, ki so predlagale spremembo odmerka protitumorskega zdravila. Od 34 ukrepov tako ni bilo uresničenih 10 intervencij (29,4 %), dve (5,9 %) pa sta bili delno uresničeni. V štirih izmed teh primerov je bila ugotovljena več kot 10-odstotna razlika med predpisanim in izračunanim odmerkom zdravila (razpon razlik od 11,8 % do 20,5 %). Odmerek zdravila ni bil spremenjen, ker so bolniki isti odmerek prejemali že v preteklosti. V dveh ukrepih so predlagali znižanje odmerka zdravila ob vrednosti nevtrofilcev pod $1,5 \times 10^9/L$, vendar so se zdravniki ob njihovi mejni vrednosti ($1,4 \times 10^9/L$) in dobri telesni zmogljivosti bolnika odločili za polni odmerek. Obratno je bilo zabeleženo v dveh drugih ukrepih, kjer je bil odmerek gemcitabina v krogu B znižan na 50 % kljub vrednosti nevtrofilcev nad $1,0 \times 10^9/L$, ki tega niso zahtevale. Preostali štiri ukrepi so predlagali prilagoditev odmerkov zdravil glede na izvide jetrnih testov. Dva izmed teh ukrepov nista bila sprejeta, saj je zdravnik ocenil, da izvidi jetrnih testov odražajo prisotnost zasevkov v jetrih in ne oslabele jetrne funkcije, pri ostalih dveh ukrepih pa sta bila odmerka prilagojena deloma upoštevajoč izvide jetrnih testov, deloma ob upoštevanju ocene bolnikove telesne zmogljivosti.

4 Razpravljanje

Prispevek je prikazal razvoj nove farmacevtske storitve v onkološki dejavnosti in z analiziranjem dosedanjega dela pokazal njen doprinos h kakovosti oskrbe onkoloških bolnikov.

4.1 Razprava rezultatov farmacevtskih ukrepov ob pregledu predpisa kemoterapije

V opazovanem obdobju petih mesecev je bilo pri 506 sprejetih naročilih kemoterapije zabeleženih 211 ukrepov. Pri posameznem naročilu je bil lahko zabeležen več kot en ukrep. V študijo so bila vključena vsa naročila v tem obdobju. Ukrepi so bili zabeleženi ob rutinskem izvajanju pregleda predpisa kemoterapije. Delež ukrepov na naročilo kemoterapije je visok, in sicer znaša 41,7 %. Iz zbranih podatkov za obdobje samo petih mesecev ni mogoče analizirati trenda deleža ukrepov, vendar pričakujemo njihovo upadanje. Problemi, prepoznani v posameznem ukrepu, kažejo na področja, kjer so potrebne izboljšave; te pričakujemo že ob stalnem opozarjanju na probleme sorodne vsebine.

Največ ukrepov je bilo zabeleženih pri shemah zdravljenja, ki se najbolj pogosto uporabljajo pri pljučnem raku, in sicer kombinacije gemcitabina oziroma etopozida s spojinami na osnovi platine. Ta rezultat je pričakovan in ne pomeni, da je tveganje za napake večje pri predpisovanju omenjenih shem ali pri posameznem izmed tovrstnih citostatikov.

V sklopu sprejema naročila kemoterapije je zajet tudi pregled predpisa zdravil v podpornem zdravljenju, tako je lahko tudi predpis teh zdravil zahteval ukrepanje. Različne skupine zdravil: protitumorna, antiemetična in zdravila za podporno zdravljenje so bila pogosto povezana z ukrepi različne narave. V nadaljevanju so za vsako skupino zdravil opisana najbolj pogosta neskladja s priporočili v informacijskih listih.

4.1.1 Intervencije, vezane na predpis zdravil v podpornem zdravljenju

Zdravila v antiemetičnem in podpornem zdravljenju so bila neposredno vpletena v več kot polovico ukrepov. Farmacevti so pogosto (79/211; 37,4 %) opozarjali na neskladja med predpisanim odmerkom zdravila v podpornem zdravljenju, najpogosteje deksametazonom in odmerkom na informacijskemu listu. Razlog za to je lahko v zelo natančnem predpisu vrste in posameznega odmerka antiemetičnih zdravil v priporočilih na informacijskih listih vsake posamezne sheme kemoterapije. Rezultat kaže na to, da je predpisovanje antiemetičnega zdravljenja zelo individualno in je odvisno tako od lastnosti bolnika, spremljajočih bolezni in zdravil, kakor tudi od predhodnih izkušenj vsakega posameznega bolnika glede slabosti in bruhanja. Naše opažanje kaže na potrebo po ponovni uskladitvi priporočil za antiemetično zdravljenje z vsemi odgovornimi

zdravstvenimi delavci in po pripravi bolj ohlapnih priporočil. Znotraj kategorije »zdravila« ustrežni antiemetiki ali druga zdravila za podporno zdravljenje niso bila predpisana in so zahtevala 10,0 % (21/211) ukrepov, do 7,6 % (16/211) ukrepov pa je prišlo zaradi njihovega nepotrebnege predpisa.

Ti rezultati zagovarjajo vključitev pregleda podpornega zdravljenja v sklopu sprejema naročila kemoterapije. Podporno zdravljenje je sestavni del zdravljenja s kemoterapijo, saj preprečuje ali omili njene neželene učinke (24). Neželeni učinki zdravljenja s kemoterapijo ne poslabšajo le kakovost življenja bolnika in vodijo tudi do bolnikove zavrnitve nadaljnjega zdravljenja, temveč tudi poslabšajo bolnikovo zdravstveno stanje in ogrozijo njegovo življenje.

4.1.2 Ukrepi, povezani s predpisom protitumorskih zdravil

Protitumorska zdravila so bila neposredno vpletena v 61 ukrepov, v katerih je bila najpogosteje predlagana sprememba odmerka zdravila. Zabeleženih je bilo 34 ukrepov (16,1 %) take narave, kjer je bila predlagana sprememba odmerka zaradi prevelikega odstopanja predpisanega odmerka od izračunanega ali zaradi potrebne prilagoditve odmerka glede na krvne in biokemijske izvide. Čeprav se posamezni izmed teh sklopov ukrepov pojavljajo relativno redko, imajo posledice nenamerno neusklajenega odmerka protitumornega zdravila take razsežnosti, da utemeljujejo potrebo po kontrolnem preračunu odmerka protitumornega zdravila in pregledu odmerka v sklopu krvnih in biokemičnih izvidov tudi s strani farmacevtov. Ker odločitev o odmerku protitumorskega zdravila in njegovem prilagajanju temelji na zdravnikovi individualni oceni bolnika, pričakujemo, da je velik delež zaznanih odstopanj namernih. To potrjuje tudi delež neuresničenih in delno uresničenih ukrepov (35,3 %), ki je opazno višji od celokupnega deleža (21,3 %). Zdravniki se niso odločili za uresničitev ukrepov ob odstopanju med predpisanim in izračunanim odmerkom protitumorskega zdravila, kjer je bolnik že v preteklosti prejemal predpisani odmerek, pri mejno spremenjeni vrednosti krvnih izvidov ali pri povišanih jetrnih testih, ki so bil ocenjeni kot posledica zasevkov v jetrih in ne znak oslabiljene jetrne funkcije; slednje je v skladu z veljavnimi priporočili in ga bomo upoštevali pri pripravi novih informacijskih listov. Ti rezultati potrjujejo, da je ob vsakem ukrepanju nujen pogovor z zdravnikom; ta je toliko bolj pomemben, ko gre za spremembo protitumorskega odmerka. Uresničenje predlaganega ukrepa brez ustreznega pogovora z zdravnikom lahko vodi celo do slabše oskrbe bolnika.

4.1.3 Intervencije administrativne narave

V zabeleženih intervencijah so bila pogosta neskladja administrativne narave (14,2 %). V te ukrepe pogosto niso bila vpletena nobena zdravila. Nekatera izmed teh neskladij, kot so pomanjkanje zapisa datuma prejema kemoterapije na obrazcu »klinična pot kemoterapije«, verjetno nimajo neposrednega vpliva na bolnikovo zdravljenje, so pa ti podatki pomembni pri vodenju bolnikovega zdravljenja in njegovega načrtovanja. Nekateri drugi podatki, kot so telesna teža, pa so nujni za izračun odmerka protitumorskega zdravila. Natančnost in doslednost pri izpolnjevanju obrazca »klinična pot kemoterapije« z razvidnim potekom zdravljenja, izbrano shemo in odmerki ter razlogi za njihovo morebitno prilagoditev omogočata enoznačno razumevanje zdravnikovih preteklih odločitev o bolnikovem zdravljenju. Slednje je še posebno pomembno za zagotavljanje kontinuitete zdravljenja v primerih, ko mora zaradi nadomeščanja ali drugih razlogov predpisati kemoterapijo zdravnik, ki bolnika ni vodil v preteklosti.

4.1.4 Uresničitev ukrepov

Zdravniki so se strinjali in uresničili veliko večino ukrepov (več kot 75 %), kar nakazuje na pomembnost zaznanih problemov in smiselnost predlaganih ukrepov tudi z medicinskega stališča. Iz zbranih podatkov ne moremo sklepati o razsežnosti neposrednega vpliva ukrepov in njihovega pomena za bolnikovo zdravljenje. Zaznali smo, da so zdravniki manj pogosto uresničili ukrepe, povezane z odmerkom in režimom odmerjanja, najpogosteje protitumorskih zdravil in antiemetičnega zdravljenja. To dokazuje, da je zdravljenje s kemoterapijo individualno za vsakega bolnika in da je ob upoštevanju značilnosti bolnika, bolezni in preteklega zdravljenja včasih potrebno odstopiti od bolnišničnih priporočil za zdravljenje s posamezno shemo kemoterapije. Seveda pa bi za potrditev tega potrebovali klinično vrednotenje izidov zdravljenja pri bolnikih glede na uresničevanje predlaganih ukrepov.

4.2 Primerjava rezultatov farmacevtovih ukrepov ob pregledu predpisa kemoterapije s sorodnimi študijami

V literaturi objavljene študije o ukrepih farmacevta pri pregledu predpisa kemoterapije so potekale v bolnišnicah s širšo onkološko dejavnostjo (9, 13, 14). Objavljene študije so zajele med 130 in več kot 22.000 naročil protitumorskih zdravil, kar uvršča našo študijo med srednje velike. Z izjemo študije Knezove s

sodelavci (9) so bili ukrepi zbrani s samoporočanjem in se v tem smislu metodološko ne razlikujejo od tukaj predstavljene študije.

Vse tri študije so poročale o nižjih deležih ukrepov na naročilo kemoterapije, in sicer v razponu od 16,2 % do 27,6 % (9, 13, 14) v primerjavi z našimi rezultati (41,7 %). Omenjene študije so vključevale tudi ukrepe zaradi fizikalno-kemijskih inkompatibilnosti (13) ali ukrepe zaradi neizpolnjenega bolnikovega soglasja za zdravljenje s kemoterapijo (14), kar je bil vzrok za 73,9 % ukrepov v prvi študiji in 50,9 % ukrepov v drugi študiji. Ker tukaj opisana študija ni zajela ukrepov te narave, moramo to upoštevati pri primerjavi rezultatov. Višji delež ukrepov v tukaj opisani študiji je tudi pričakovan, saj so se dejavnosti za obvladovanje tveganja, povezanega s kemoterapijo, okrepile pred kratkim in se njihovi dolgoročni učinki še niso pokazali. Pri razlagi rezultatov naše študije je potrebno upoštevati tudi to, da je bil predpis podpornega zdravljenja v informacijskih listih zelo natančen in ni omogočal individualne obravnave bolnika, kar je tudi vodilo do velikega deleža neskladij. K nizkemu deležu ukrepov v študiji Markerta in sodelavcev je lahko pripomogla tudi uporaba elektronskega naročanja kemoterapije (14), v študiji Knezove in sodelavcev pa uporaba receptnih obrazcev, ki vsebujejo informacije o predlaganem antiemetičnem in drugem podpornem zdravljenju pri določeni shemi kemoterapije (9). Seveda pa take rešitve ne omogočajo individualizacije podpornega zdravljenja, na pomembnost katerega se je začelo opozarjati šele v zadnjem času (24). Zaradi uporabe različne klasifikacije problemov, ki so zahtevali farmacevtovo ukrepanje, je primerjava njihovih deležev med različnimi študijami zapletena. Študija Slama in sodelavcev ter Markerta in sodelavcev ne poroča o deležu ukrepov, ki so bili uresničeni, v tretji študiji je bil ta delež podoben (86 %) kot tukaj opisani delež.

4.3 Omejitve študije

Podatki o ukrepih pri pregledu predpisa kemoterapije so bile zbrani s samo-poročanjem, in sicer so ukrepe zabeležili farmacevti med svojim rutinskim delom. To sicer omogoča vključitev vseh naročil kemoterapije v analizo, vendar hkrati lahko vodi do nepopolnih podatkov, kar smo zmanjšali z uporabo obrazca za pregled predpisa kemoterapije in beleženje ukrepov (23). Samoporočanje lahko vodi do tega, da ne poročajo o ukrepih, ki so po oceni poročevalcev manj pomembne.

Čeprav študija omogoča zelo dober vpogled v število in naravo ukrepov in najbolj pogoste neskladnosti

v predpisu kemoterapije, pomen teh za bolnikovo oskrbo ni bil neposredno ovrednoten. Neposredni pomen zabeleženih ukrepov za bolnikovo oskrbo bi lahko ocenili z metodo strokovnega panela, v katerem bi morali sodelovati tako zdravniki, kakor tudi farmacevti. Pri ukrepih, ki niso bile uresničeni, bi lahko v ločeni študiji pogledali klinične posledice znanega neskladja. Zato bi potrebovali večje število bolnikov oziroma predpisanih kemoterapij, kar bi vodilo do večjega absolutnega števila bolnikov z neuresničeni ukrepi. Sistematično pa bi morali voditi tudi podatke o neželenih učinkih, uspešnosti zdravljenja in preživetju vseh bolnikov, ki se zdravijo pri nas.

4.4 Implikacija rezultatov študije za klinično prakso

Rezultati ukrepov, zabeleženih ob pregledu predpisa kemoterapije, dokazujejo potrebo po opisani storitvi in njeno vpeljavo v rutinski proces zdravljenja s kemoterapijo, opozarja pa tudi na dejstvo, da je delež ukrepov zelo odvisen od natančnosti informacijskega obrazca. Po pregledu objavljene literature le ta prispevek opisuje vključitev pregleda predpisa kemoterapije s strani farmacevta v rutinsko klinično prakso v slovenskem prostoru in lahko kot tak služi kot zgled za uresničevanje opisane storitve v drugih slovenskih bolnišnicah.

Rezultati študije in njihova primerjava z objavljeno literaturo kažejo na relativno velik delež ukrepov in z njimi povezanih neskladij v sedanjem predpisovanju kemoterapije. Analiza je pokazala, da so najpogostejša neskladja v predpisovanju antiemetičnega zdravljenja, katerega individualizacijo je potrebno do določene mere predvideti že z informacijskimi obrazci. Prepoznati moramo neskladja, ki so najpomembnejša za dobro oskrbo bolnika, in neskladja, ki so povezana z največjim tveganjem za bolnika, analizirati njihov pomen za klinični izid zdravljenja ter nato pripraviti predloge za njihovo zmanjšanje in izboljšanje sedanjega načina dela. Pri oblikovanju predlogov je potrebno sodelovanje vseh profilov zdravstvenih delavcev, vpletenih v zdravljenje s kemoterapijo, z zaključki pa morajo biti seznanjeni vsi zdravstveni delavci, ki predpisujejo, pregledujejo, pripravljajo in dajejo kemoterapijo.

5 Zaključek

Prispevek opisuje izvajanje nove storitve, in sicer pregleda predpisa kemoterapije s strani farmacevta ob prehodu na centralizirano pripravo protitumorskih zdravil. Hkrati podaja tudi dokaze o koristi farmacevtovih

ukrepov pri pregledu predpisa kemoterapije za zmanjšanje nenamernih odstopanj od dogovorjenih priporočil za posamezno shemo zdravljenja. Rezultati študije kažejo, da je pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta potreben in učinkovit ukrep za obvladovanje tveganja pri zdravljenju s protitumorskimi zdravili ter da je pregled ukrepov, zabeleženih znotraj te storitve, učinkovit način za prepoznavo šibkih točk v sedanjem načinu dela in za njihovo izboljšanje.

Literatura

1. Institute for safe medication practices: ISMP's list of high-alert medications. Pridobljeno 19.11.2009 s spletne strani: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
2. Phillips J, Beam S, Brinker A, et al: Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1835–1841.
3. Sonc M. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2009.
4. Department of Health: The NHS cancer plan. London, HMSO, No. 22293, 2001.
5. Green E, Johnston M, Trudeau M, Schwartz L, Poirer S, Macartney G, Milliken D. Safe handling of parenteral cytotoxics: recommendations for Ontario. *J Oncol Pract* posted online ahead of print on August 20, 2009.
6. North East London Cancer Network NHS: Guidelines on the safe prescribing, handling and administration of cytotoxic drugs. London, Department of Health Publications, 2005.
7. American Society of Health System Pharmacists: ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1172-1193.
8. Mort D, Lansdown M, Smith N, et al: For better, for worse? London, National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, 2008.
9. Knez L, Laaksonen R, Duggan C, et al: Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in cancer services. *Pharm J* 2008; 280: 277-280.
10. Goldspiel BR, DeChristoforo R, Daniels CE: A continuous-improvement approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: S4–9.
11. Macintyre J, Dalrymple H, MacLean F, et al: Development of a system for reporting pharmaceutical care issues in cancer patients receiving chemotherapy. *Pharm J* 2003; 271: 266-267.
12. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U: From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer* 2004; 12: 3-79.
13. Slama C, Jerome J, Jacquot C, et al: Prescription errors with cytotoxic drugs and inadequacy of existing classifications. *Pharm World Sci* 2005; 27: 339-343.
14. Markert A, Thierry V, Kleber M, et al: Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer* 2009; 124: 722–728.
15. Bolnišnica Golnik KOPA. Pridobljeno 19.11.2009 s spletne strani: www.klinika-golnik.si
16. Baza podatkov o zdravilih Republike Slovenije. Pridobljeno 4.12.2009 s spletne strani: www.zdravila.net
17. European Medicines Agency: Human Medicines. Pridobljeno 4.12.2009 s spletne strani: www.emea.europa.eu
18. Cancer Care Ontario: Cancer Drugs. Pridobljeno 4.12.2009 s spletne strani: <http://www.cancercare.on.ca>
19. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Chemotherapy Order Templates. Pridobljeno 4.12.2009 s spletne strani: <http://www.nccn.org>
20. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H: Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2478-2480.
21. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer: Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-28.
22. Floyd J, Mirza I, Sachs B, et al: Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 50-67.
23. Allan EL, Barker KN: Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 555–571.
24. Pajk B: Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija za prakso*, 2007; 2: 131-138.
25. Jaehde U, Liekweg A, Simos S, et al: Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci* 2008; 30: 161-168.