

## Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka Drug-related adverse reactions of cancer therapy

doc. dr. Erik Škof, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Pri beleženju neželenih učinkov sistemskega zdravljenja uporabljamo mednarodne kriterije "Common Terminology Criteria for Adverse Events", ki jih je ustanovil Ameriški Nacionalni inštitut za zdravljenje raka. V prispevku prikazujemo definicije izrazov, ki jih uporabljamo pri opisovanju in vrednotenju neželenih učinkov zdravljenja. Po Zakonu o zdravilih in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini je poročanje o domnevnih neželenih učinkih za zdravstvene delavce obvezno. Prikazujemo osnovna navodila in informacije za prijavo neželenih učinkov zdravljenja.

**Ključne besede:** sistemske zdravljenje, neželeni učinki, neželeni dogodki

### Abstract

When recording adverse effects of systemic treatment, we use the international criteria "Common Terminology Criteria for Adverse Events", established by the American National Cancer Institute. In this paper, we present the definitions of the terms used in the description and evaluation of adverse effects of treatment. According to the Medicinal Products Act and the Rulebook on Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use, the reporting of suspected adverse effects is mandatory for healthcare workers. We show basic instructions and information for reporting side effects of treatment.

**Keywords:** systemic treatment, adverse effects, adverse events

## 1. Uvod

Sistemske zdravljenje raka ima, poleg želenih učinkov, tudi neželene učinke (NUZ – *angl. ADR-adverse drug reactions*). Za beleženje NUZ uporabljamo poenoteno mednarodno klasifikacijo – kriterije CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), ki jih je ustanovil Ameriški Nacionalni inštitut za zdravljenje raka z namenom standardizacije izrazov, kar omogoča optimalno izmenjavo informacij o varnosti sistemskega zdravljenja raka in ustreznega zdravljenja NUZ. Vključuje številne znake, simptome in nenormalne rezultate testov. Kriteriji CTCAE se sproti posodablajo - prilagajajo se spremembam v sistemske zdravljenju raka. Trenutno je v veljavi 5. verzija CTCAE (CTCAE ver.5.0) – od novembra 2017. Skupna uporaba terminologije omogoča ustvarjanje zbirke podatkov v znanstvene namene.

Mednarodna klasifikacija CTCAE razvršča NUZ glede na mesto nastanka (organ oz. organski sistem) in jakost. Sprva, ko smo v sistemske zdravljenju raka uporabljali večinoma citostatike, so bili NUZ v grobem razdeljeni na hematološke in ne-hematološke. Ne-hematološki NUZ so bili nato razdeljeni glede na organe oz. organske sisteme. Z uporabo novih načinov sistemskega zdravljenja raka (tarčna zdravila, biološka zdravila, zaviralci imunskih nadzornih točk) so se ne-hematološki NUZ dodatno razdelili na številne skupine in podskupine.

Glede na jakost delimo NUZ na pet stopenj:

1. Stopnja (blaga) - asimptomatski ali blagi simptomi ali znaki
2. Stopnja (zmerna) – minimalni ali zmerni simptomi ali znaki
3. Stopnja (resna oz. huda) - zdravstveno pomembni simptomi ali znaki, vendar ne življenjsko ogrožajoči v tistem trenutku
  - a. indicirana je hospitalizacija ali podaljšana hospitalizacija;
4. Stopnja (zelo resna oz. zelo huda) - življenjsko ogrožajoče stanje z možnimi posledicami
  - a. indicirana urgentna intervencija (hospitalizacija).
5. Stopnja (smrt) - v povezavi z neželenim učinkom zdravila.

## 2. Definicije izrazov, ki jih uporabljamo pri opisovanju in vrednotenju NUZ

NUZ (*angl. ADR-adverse drug reaction*) je vsak neželen in škodljiv odziv na zdravilo, ki ga je bolnik prejel v pravilnem odmerku za preprečevanje, diagnostiko ali zdravljenje bolezni oziroma spremembo fiziološke funkcije. V to skupino ne spadajo škodljivi učinki, ki so posledica napak pri predpisovanju ali jemanju zdravila. Med NUZ tudi ne uvrščamo namernih in nenamernih zastrupitev.

Resen NUZ (*angl. serious adverse drug reaction*) je vsak NUZ, katerega posledica je smrt, neposredna življenjska ogroženost, invalidnost, sprejem v bolnišnico, podaljšanje zdravljenja v bolnišnici ali prirojena napaka. Gre za stopnjo NUZ 3 ali več po kriterijih CTCAE.

Stranski učinek zdravila (*angl. side effect*) je NUZ, za katerega ni nujno, da je zdravju škodljiv.

Toksični učinek (*angl. toxic effect*) pomeni zdravju škodljiv učinek, ki je običajno posledica previsokih koncentracij zdravila v krvi.

Nepričakovani NUZ (*angl. unexpected ADR*) so tisti, katerih narava, resnost ali posledice niso v skladu s trenutno znanimi podatki o zdravilu, ki so zavedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki je del dovoljenja za promet z zdravilom.

Neželeni dogodki (*angl. adverse events - AEs*) so neželeni pojavi, ki nastanejo v času uporabe zdravil, vendar nimajo nujno vzročne povezave z zdravilom. Informacije o neželenih dogodkih se zbirajo v kliničnih raziskavah, ko med samim dogodkom in uporabo zdravila še ni jasne vzročne povezave.

Resni neželeni dogodki (*angl. serious adverse events -SAEs*) so neželeni dogodki stopnje 3 ali več po CTCAE, ki nastanejo v času uporabe zdravil, vendar nimajo nujno vzročne povezave z zdravilom. Pri beleženju le-teh se v sklopu kliničnih raziskav uporablja izraz SUSAR (*angl. suspected unexpected serious adverse reaction*), ki se redno poročajo regulatornim zdravstvenim organom.

Neželeni dogodki posebnega pomena (*angl. adverse events of special interest – AESI*) so neželeni pojavi, ki so posebno zanimivi za sponzorja ali vodje klinične raziskave. Praviloma gre za redke, vendar potencialno resne neželene učinke, ki se jih povezuje z zdravilom glede na mehanizem delovanja zdravila (npr. pnevmonitis pri zaviralcih PD-1 ali MDS pri zaviralcih PARP).

## 3. Poročanje o domnevnih NUZ

Po Zakonu o zdravilih in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini je poročanje o domnevnih NUZ za zdravstvene delavce obvezno. Izraz domnevni NUZ se uporablja za poročanje, in pomeni, da je za poročanje dovolj le sum, da je neželeni učinek povezan z zdravilom. Zdravstveni delavec najkasneje v 15. dneh od ugotovitve domnevnega NUZ o tem poroča nacionalnemu centru za farmakovigilanco. O domnevnem neželenem učinku zdravila lahko poroča tudi bolnik (skrbnik, negovalec) sam, vendar se priporoča, da se o domnevnem neželenem učinku in o zdravstvenem reševanju morebitnih težav zaradi neželenih učinkov zdravil najprej pogovori s svojim zdravnikom, farmacevtom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana imamo na voljo poenostavljen obrazec za prijavo NUZ na naši intranetni strani, ki je usklajen z navodili JAZMP.

V zadnjih letih se vedno bolj uveljavlja sistem poročanja NUZ s strani bolnikov samih. Namreč številne raziskave so pokazale, da obstajajo razlike med beleženjem in vrednotenjem NUZ s strani zdravstvenih delavcev (zdravniki, medicinske sestre) in bolniki. Največ razlik je prisotnih pri beleženju subjektivnih NUZ (npr. bolečine, utrujenost, itd.). V ta namen imamo na voljo več orodij, ki bodo predstavljena v besedilu, ki sledi.

## Literatura

- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2018. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_).
- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, sector za farmakovigilanco. (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>).
- Onkološki inštitut Ljubljana. Obrazec za prijavo neželenega učinka zdravljenja. [www.nuz.si](http://www.nuz.si)