ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA

Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

Sekcija za internistično onkologijo

8. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

RAK PRI STAROSTNIKU

Onkološki inštitut Ljubljana
16. in 17. november 2012

Strokovni in organizacijski odbor:
prof. dr. Tanja Čufer, dr.med.
doc. dr. Barbara Jezeršek-Novakovič. dr.med.
prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med.
doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
dr. Simona Borštnar, dr.med.
mag. Erika Matos, dr.med.

Urednika zbornika:
mag. Erika Matos, dr.med.
Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Ljubljana, 2012

PROGRAM SREČANJA:

PETEK, 16.11.2012

Moderator: B. Šeruga

12.00-13.00: *E. Efstathiou:*
New opportunities in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer
A. Žist, B. Šeruga:
Naše izkušnje z abirateronacetatom v programu sočutne oporabe

13.00-14.00: Prijave

Moderator: B. Zakotnik

14.00-14.45: *M. Primic Žakelj:*
Rak pri starostniku-pogled epidemiologa

14.45-15.30: *H. Wildiers:*
Geriatric assessement: why and how
Breast cancer in elderly

15.30-16.00: Odmor

Moderator: B. Jezeršek Novaković

16.00-16.45: *G. Veninšek:*
Ocena krhkosti starostnika

16.45-17.30: *J. Trontelj:*
Medsebojno delovanje zdravil pri starejših onkoloških bolnikih
A. Eberl, M. Sonc:
Nevarnost polifarmacije pri starostniku

SOBOTA, 17.11.2012

Moderator: S. Borštnar

09.00-10.00: *A. Žist, R. Devjak, M. Horvat, M. Zabukovec, D. Mangaroski, U. Bokal, B. Gregorič, D. Ribnikar, T. Ovčariček, B. Zakotnik, S. Borštnar, E. Matos*
Zdravljenje starostnic z rakom dojke
Zdravljenje starostnic z rakom dojke-naše izkušnje
Starostnica z rakom dojke-klinični primeri

Moderator: M. Rebrešek

10.00-11.00: *M. Ignjatović, M. Ebert Moltara, M. Boc, J. Červek, M. Reberšek, J. Ocvirk*
Obravnava starostnikov s karcimom danke in kolona
Starostnik s metastatskim karcinomom danke in kolona-klinični primer
Vpliv geriatričnih sindromov na obravnavo raka pri starostnikih-klinični primer

11.00-11.30: Odmor

Moderator: T. Čufer

11.30-12.30: *T. Ovčariček, N. Turnšek Hitij, M. Unk, U. Janžič, A. Sadikov, T. Čufer*
Drobnocelični rak pljuč pri starostnikih-izkušnje klinike Golnik
Ne-drobnocelični rak pljuč pri starostnikih-izkušnje klinike Golnik

12.30-12.40: Zaključek srečanja

VSEBINA:

Our experience with abiraterone acetate (Zytiga®) in the named patient program

A. Žist, B. Šeruga

Ljubljana, 16. nov. 2012

Outline

- Introduction
- Patients‘ demographic characteristics
- Efficacy analysis
- Safety analysis
- Comparison with published data
- Conclusions

Introduction

- Pivotal trial by de Bono and colleagues published on 26/5/2011
- Our first patient enrolled into the named patient program on 10/6/2011
- 41 patients treated with abiraterone acetate so far

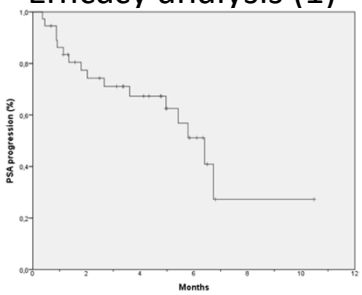
Patients` characteristics (1)

No. Patients		41
Age		
	Median (range)	71 years (46-84)
	≥ 75 years	12/41 (29,3%)
Localisation		
	Bone	39/41 (95,2%)
	Node	17/41 (41,5%)
	Visceral	4/41 (9,8%)
No. of previous cytotoxic chemotherapy regimens		
	1 regimen	35/41 (85,36%)
	2 regimen	6/41 (14,63%)

Patients` characteristics (2)

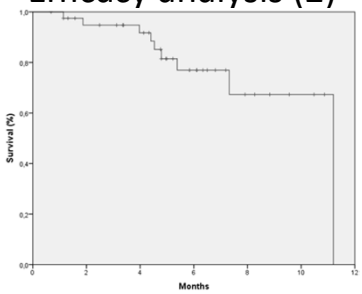
Laboratory results		
	iPSA - median	235 ng/ml (9,1 - >5000)
	Hb - median	124,0 g/L (92 - 161)
	AF - median	2,4 U/L (0,9 - 27,5)
Analgesic therapy		
	Without/NSAIDs	28/41 (68,3%)
	Weak opioids	6/41 (14,6%)
	Strong opioids	7/41 (17,1%)

Efficacy analysis (1)



- Time to PSA progression (median): 6,4 months
- PSA response: 9/41 (21,9%)

Efficacy analysis (2)



- Follow-up (median): 4,9 months
- Overall survival (median): 11,2 months

Safety analysis (1)

Adverse event		All grade	Grade3	Grade 4
Hypertension		11(26,8%)	1 (2,4%)	0
Edema		4 (9,8%)	0	0
Hypokalemia		7 (17,1%)	0	0
Congestive Hearth Failure		0	0	0
Liver-function test abnormalities		5 (12,2%)	0	0
Infections		8 (19,5%)	0	0
	Urinary	2 (4,8%)	1 (2,4%)	0
	Other	6 (14,6)	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Misc.		4 (9,7%)	0	0

Safety analysis (2)

- 1 account of treatment discontinuation
  - Patient M.B. (84y)
    - Abiraterone acetate as 2. line treatment
    - Comorbidities: CHF, AH
    - Infection Grade 4 (varicella meningoencefalitis)

Safety analysis (3)

- 2 accounts of death on therapy
  - Patient R.J (58y)
    - Abiraterone acetate as 3. line treatment
    - Therapy initiated 5 week prior to death
    - „Desperate attempt“
  - Patient T.M. (71y)
    - Abiraterone acetate as 2. line treatment
    - Comorbidities: stage 4. COPD
    - After 7 weeks of therapy AE-COPD which lead to death

Comparison with published data - demographics -

		De Bono et al., NEJM, 2011[1]	OI, 2012
No. Patients		797	41
Age			
	Median (years)	69	71
	≥ 75 years	28%	29%
Localisation			
	Bone	89%	95%
	Node	45%	41%
	Visceral	11%*	10%
Previous chemotherapy			
	1 regimens	70%	85%
	2 regimens	30%	14%
iPSA (ng/ml)		128.8	235.0

[1]De Bono et al.; NEJM 2011;364;1995-2005

Comparison with published data - efficacy -

	De Bono et al., NEJM, 2011[1]	OI, 2012
Follow-up (months)	12.8	4.9
OS (months)	14.8	11.2
Time to PSA progression (months)	10.2	6.4
PSA response (%)	29.1	21.9

[1]De Bono et al.; NEJM 2011;364;1995-2005

Comparison with published data - safety -

	De Bono et al., NEJM, 2011[1]			OI, 2012		
Adverse event	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Hypertension	77 (10%)	10 (1%)	0	11(27%)	1 (2%)	0
Edema	241 (31%)	16 (2%)	2 (<1%)	4 (10%)	0	0
Hypokaliemia	135 (17%)	27 (3%)	3 (<1%)	7 (17%)	0	0
Liver-function test abnormalities	82 (10%)	25 (3%)	2 (<1%)	5 (12%)	0	0
Infections	91 (12%)*	17 (2%)	0	8 (19%)	2 (5%)	1(2%)

Death within 30-days after last therapy	11%	5%

[1]De Bono et al.; NEJM 2011;364;1995-2005

Conclusions

- Use of abiraterone acetate in every day clinical practice shows efficacy and acceptable tolerability.
- Direct comparison with published data unreliable due to retrospective analysis and short follow-up.
- Longer follow-up and a larger population of patients needed to assess full potential of abiraterone acetate in every day clinical use with our patients

Literature

(1) De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364: 1995-2005

(2) Fizazi et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 983-92

(3) Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (10.11.2012).

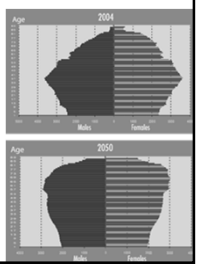
Onkološki inštitut Ljubljana / Institute of Oncology Ljubljana
Epidemiologija in register raka / Epidemiology and Cancer Registry

Rak pri starejših

Maja Primic Žakelj
Vesna Zadnik

Vsebina

- opredelitev pojma "starejše prebivalstvo"
- demografski trendi in breme raka
- epidemiologija raka pri starejšeh
- posebnosti starejših bolnikov z rakom
- preventiva raka pri starejših



Opredelitev pojma "starejše prebivalstvo"

- Meja med srednjimi leti in obdobjem starosti ne more biti natančno opredeljena, saj v vseh družbah nima enakega pomena.
- Ljudi lahko začnemo uvrščati med starejše oz. stare, ko se v njihovi dejavnosti zgodijo nekatere spremembe oz. se spremeni njihova družbena vloga (npr. ko postanejo stari starši ali ko se upokojijo), lahko pa takrat, ko izpolnijo določeno število let oz. ko prestopijo določeno starostno mejo.
- Definicija starejših v SSKJ: "ki ima razmeroma veliko let"

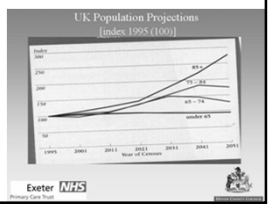
Opredelitev pojma "starejše prebivalstvo"

- O tem, kdo so starejši oz. stari, ni popolnega soglasja (niti v posamezni državi, kaj šele v Evropi oz. svetu), zato se za različne potrebe uporabljajo različne starostne meje.
- V Sloveniji običajno uporabimo za razvrščanje prebivalstva v velike starostne skupine naslednjo delitev:
  - mladi: 0-14 let
  - delovno sposobni: 15-64 let
  - stari: 65 in več
- Lahko pa se uporablja tudi naslednja razdelitev:
  - mladi: 0-19 let,
  - odrasli: 20-59 let,
  - starejši odrasli: 60 let in več.

Opredelitev pojma "starejše prebivalstvo"

- V klinični medicini se večkrat za opredelitev starih uporablja razširjena geriatrična ocena, ki glede na različno pričakovano trajanje življenja in tveganje zapletov ob predvidenem zdravljenju deli stare 65 let in več na:

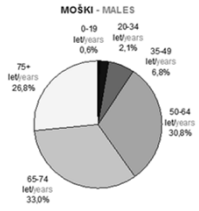
➔ mladi starejši: 65-74 let
➔ stari starejši: 75-84 let
➔ zelo stari: 85 let in več

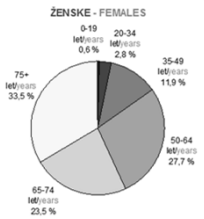


Pomen raka pri starejših

➔rak je pretežno bolezen starejših

Odstotni delež vseh rakov po starosti v Sloveniji 2008





Moški: 6.541
65+: 3.928

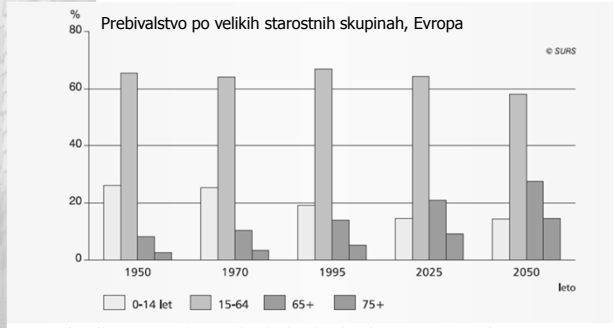
65+ : 60 %

Ženske: 5.744
65+: 3.283

65+ : 57 %

Prebivalstvo v svetu in v Evropi je vse starejše

→zaradi staranja prebivalstva bo breme raka vse večje



Vir: IIASAC (http://www.iiasa.ac.at/Research/ERD/DB/data/hum/dem/dem_2.htm, 5. 5. 2010).

Staranje prebivalstva v Sloveniji:

→demografske spremembe, ki bodo vplivale tudi na breme raka pri nas

- Staranje prebivalstva je tudi v Sloveniji proces, ki se mu ne bo mogoče izogniti. Z manjšanjem oz. s preskromnim številom rojstev, z daljšanjem življenjske dobe in z manjšanjem umrljivosti se spreminja starostna sestava prebivalstva: zmanjšuje se delež otrok (0–14 let), povečujeta pa se delež delovno sposobnega prebivalstva (15–64 let) in delež oseb, starih 65 let in več.
- → delež otrok se je od leta 1981 do leta 2004 zmanjšal s 23 % na 14 %;
- → delež delovno sposobnega prebivalstva (15–64 let) se je v istem obdobju povečal s 66 % na 69,5 %.
- → delež starejših (65 let in več), ki je bil v začetku osemdesetih let 20. stoletja na ravni 10 % se od leta 1987 stalno veča in je leta 2004 že presegel 15 %.

Staranje prebivalstva v Sloveniji:

projekcija prebivalstva do leta 2060

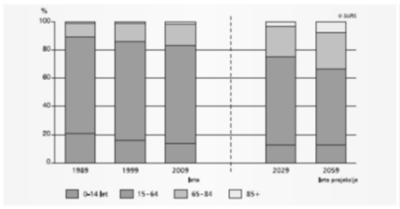
- Po srednji varianti projekcije prebivalstva EUROPOP2008 naj bi se v Sloveniji delež najmanj 65 let starih ljudi (65+) med skupnim prebivalstvom do leta 2060 povečal za več kot 16 % (na 33,4 %) oziroma naj bi se število toliko starih prebivalcev predvidoma povečalo od leta 2008 do leta 2060 s 325.300 na 589.900.
- Delež najmanj 80 let starih ljudi (80+) med skupnim prebivalstvom pa naj bi se do leta 2060 povečal s 3,5 % na 14,1 % oziroma z 71.200 na 249.500 prebivalcev.

Prebivalci po velikih starostnih skupinah v Sloveniji

%

Starostna skupina (leta)	Popis / stanje / leto projekcije 1948	1953	1961	1971	1981	1991	2002	30. 06. 2009	2020	2040	2060
0–14	28,4	27,6	27,3	24,1	23,0	20,8	15,3	14,0	14,2	12,1	12,8
15–64	64,4	64,8	64,8	65,9	65,7	68,0	70,0	69,5	65,4	58,9	53,9
65+	7,3	7,6	7,8	9,8	11,1	11,2	14,7	16,5	20,4	29,1	33,4

Vira: SURS, Eurostat, EUROPOP2008, konvergentni scenarij

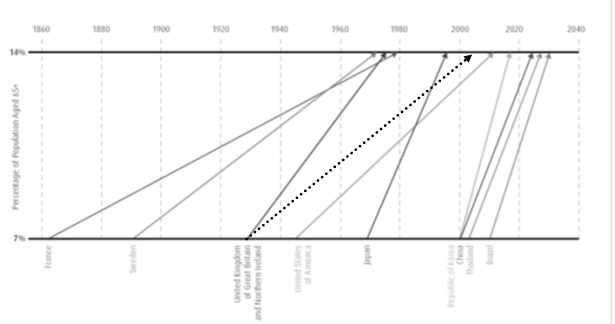


Velike starostne skupine prebivalstva in indeks staranja v Sloveniji

Leto	Starostne skupine (%) 0–14 let	15–64 let	65+	Indeks staranja
1869	32,9	62,1	5,0	15,2
1910	34,8	58,5	6,7	19,3
1931	30,5	62,5	7,0	23,0
1953	27,7	65,0	7,3	26,4
1991	20,8	68,0	11,2	53,1
2002	15,3	70,0	14,7	96,3

Vir: SURS, popisi

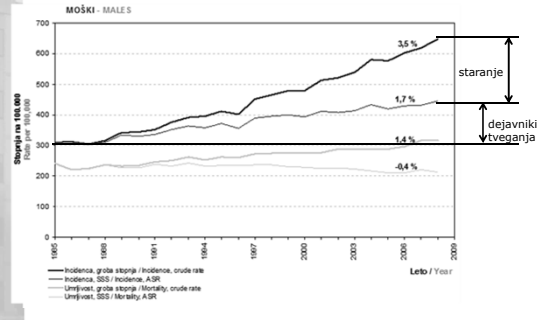
Hitrost staranja prebivalstva po svatu: čas, ki je potreben, da se delež starih 65 in več poveča s 7 % na 14 %



Slovenija

Source: Kinsella K, He W. *An aging world: 2008*. Washington, DC: National Institute on Aging and US Census Bureau, 2009.

Groba in starostno standardizirana (SSS) letna incidenčna in umrljivostna stopnja ter povprečna letna sprememba 1985-2008

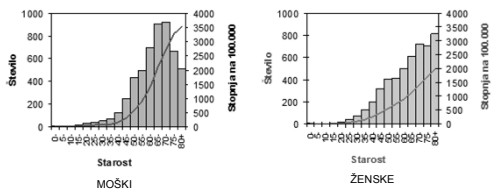


Groba in starostno standardizirana (SSS) letna incidenčna in umrljivostna stopnja ter povprečna letna sprememba 1985-2008

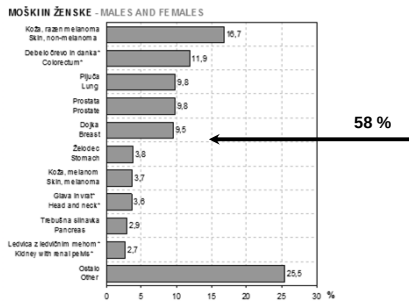
Breme raka v Sloveniji

Verjetnost, da bo Slovenec/Slovenka zbolel za rakom:

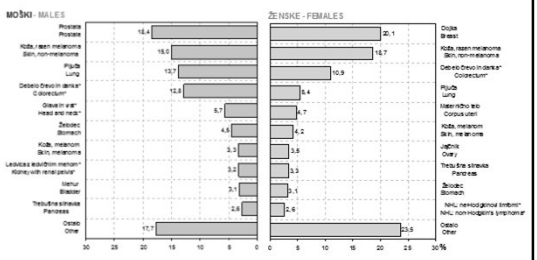
do 65. leta:	M: 15 %	Ž: 15 %
do 75. leta:	M: 35 %	Ž: 25 %
kadarkoli:	M: 53 %	Ž: 38 %



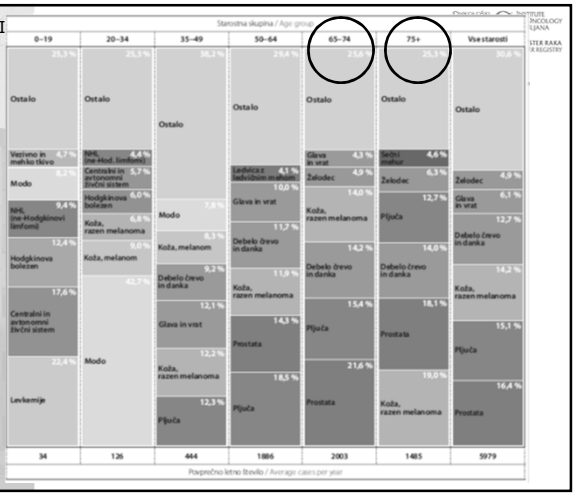
Najpogostejša mesta raka v Sloveniji 2008



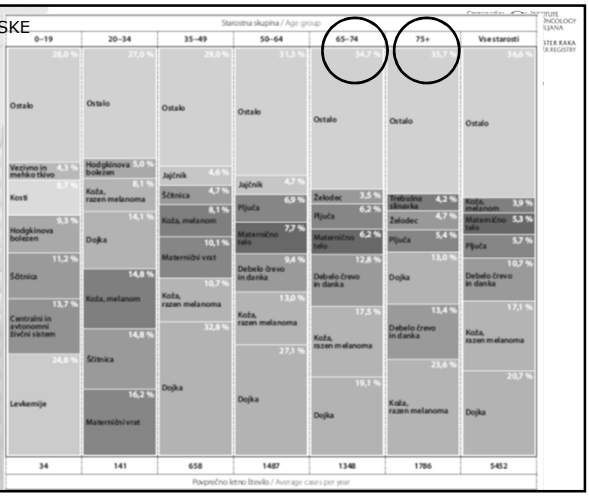
Najpogostejša mesta raka po spolu v Sloveniji 2008



MOŠKI



ŽENSKE



Populacijsko preživetje

kot ga prikazujejo registri raka, je sestavljen kazalec, v katerem se zrcalijo:

- značilnosti bolnikov (starost, spol, stadij bolezni ob diagnozi);
- organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva.

Stadij ob diagnozi:

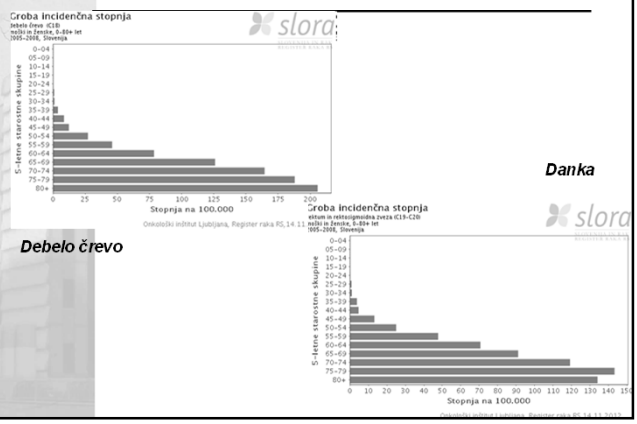
čas od prvih simptomov do diagnoze (ali znakov, ki jih najde samo presejalni test):

- zdravstvena ozaveščenost prebivalstva;
- razpoložljivost presejalnih programov;
- usposobljenost zdravnika prvega stika;
- dostopnost diagnostičnih preiskav;
- dolžina čakalne vrste.

Uspeh zdravljenja:

- vrsta rakave bolezni;
- značilnosti bolnika: starost, spremljajoče bolezni, splošna zmogljivost;
- usposobljenost zdravstvenega tima, ki sodeluje v multidisciplinarni obravnavi in ustrezna oprema.

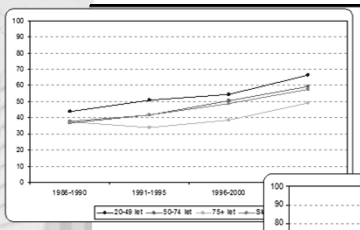
Starostno specifična incidenčna stopnja raka DČD 2005-2008 po spolu



Danka

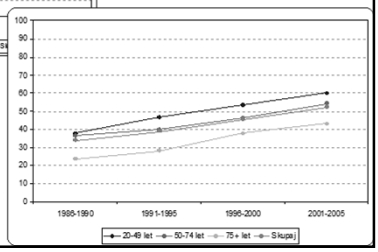
Debelo črevo

Petletno relativno preživetje bolnikov z rakom DČD po starosti in obdobju diagnoze v Sloveniji

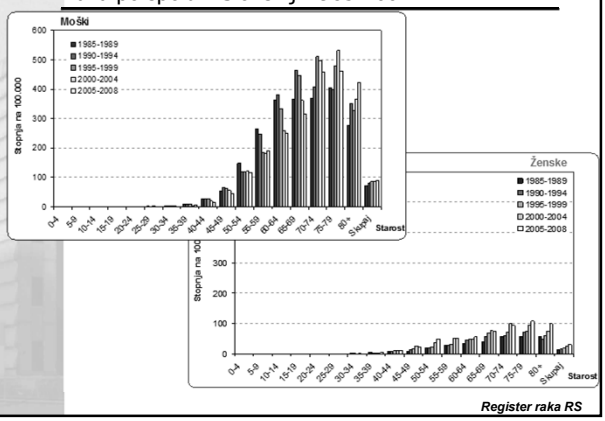


Danka

Debelo črevo

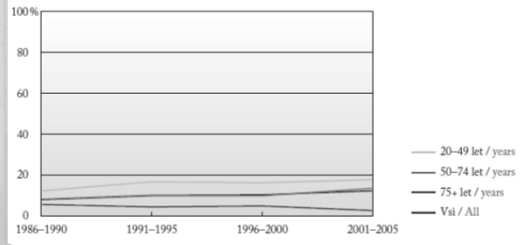


Starostno specifična incidenčna stopnja pljučnega raka po spolu v Sloveniji 1985-2004



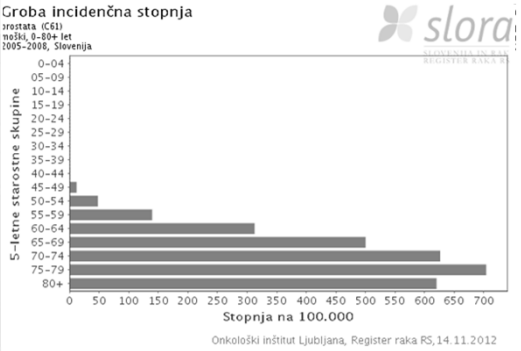
Register raka RS

5-letno relativno preživetje slovenskih bolnikov s pljučnim rakom po starosti in obdobju diagnoze

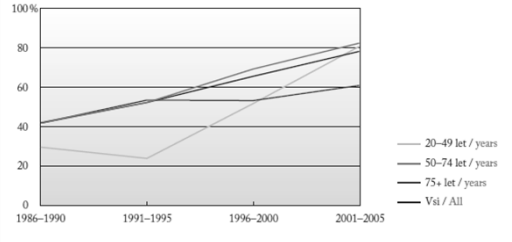


Register raka RS

Starostno specifična incidenčna stopnja raka prostate 2005-2008 po spolu

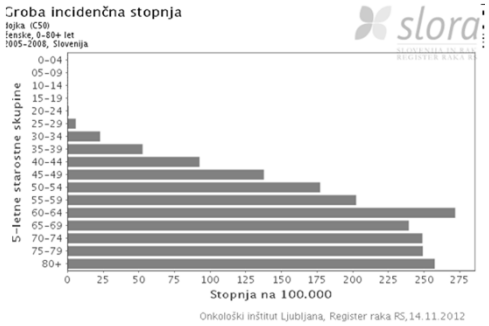


5-letno relativno preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate po starosti in obdobju diagnoze

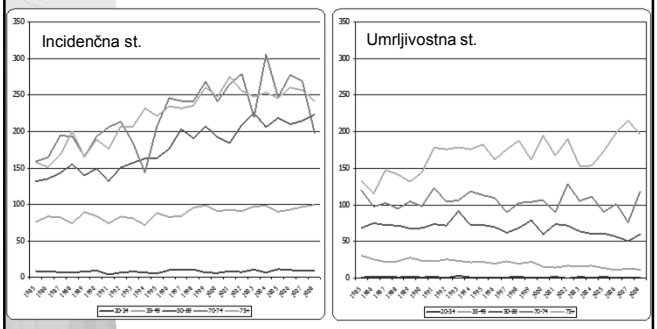


Register raka RS

Starostno specifična incidenčna stopnja raka dojk 2005-2008 pri ženskah

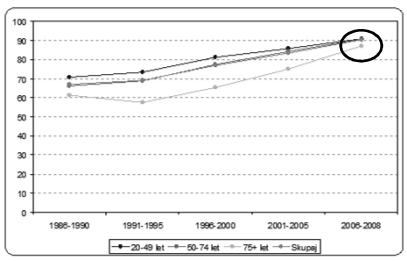


Incidenčna in umrljivostna stopnja RD po starosti



Pet-letno relativno preživetje bolnic z RD po starosti ob diagnozi

	Ženske			
Obdobje	N	20-49 let (%)	50-74 let (%)	75+ let (%)
1991-1995	3552	25,9	59,1	15,0
1996-2000	4623	24,2	59,6	16,1
2001-2005	5236	22,3	59,0	18,7
2006-2008	3398	20,9	58,4	20,7



Posebnosti starejših bolnikov z rakom

Spremenjena karcinogeneza
- RAK DOJKE: bolj indolenten
- RAK JAJČNIKA: boj agresiven

Drugačna mesta in histološke vrste
- RAK POŽIRALNIKA: več adenoca 3/3
- ŽELODČNI RAK: več dobro diferenciranih ca.
- DEBELO ČREVO: več ca. desne strani črevesa

Pridružene bolezni (komorbidnost)
- srčno-žilne, sladkorna, prejšnji rak
- med 65 in 74 let: povprečno 3,6 bolezni

Psihosocilano dojemanje raka
- bolj pomembna kakovost življenja
- težje prinašajo neprijetnosti povezane z zdravljenjem

Posebnosti starejših bolnikov z rakom

POSEBNOSTI PRI ZDRAVLJENJU:

* Pri starejših je treba uporabiti standardne načine zdravljenja glede na funkcionalno sposobnost vsakega posameznika.

VKLJUČENOST V KLINIČNE RAZISKAVE:

* mlajši od 65 let: 68 % bolnikov
* med 65 in 74 let: 24 % bolnikov
* starejši od 75 let: 8 % bolnikov

Starejši od 75 let, pogosto samo zaradi kronološke starosti niso deležni multidisciplinarnega pristopa tako v diagnostiki kot pri zdravljenju raka!

Preventiva raka pri starejših

Starost sama po sebi ni pomemben dejavnik tveganja raka!

PROMOCIJA ZDRAVJA V STAROSTI

Vsi ukrepi, ki varujejo pred ostalimi kroničnimi boleznimi veljajo tudi pri varovanju pred rakom

EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

- **Ne kadite**
  Prenehajte s kajenjem čimprej
  Ali vsaj ne kadite v navzočnosti drugih
- **Vzdržujte normalno telesno težo**
- **Bodite telesno dejavni**
- **Jejte čim več sadja, zelenjave in jedi iz polnovrednih žit**
  In omejite vnos živalskih maščob
- **Omejite pitje alkoholnih pijač**
  Moški na dve enoti dnevno, ženske na eno
- **Zmernost pri sončenju**
  Zaščitite otroke in mladostnike
- **Upoštevajte predpise o varnosti pri delu**
- **Cepite se proti hepatitisu B**

Preventiva raka pri starejših

PRESEJALNI PROGRAMI V STAROSTI

Uvedba organiziranih presejalnih programov v populacijo starejših ostaja vprašljiva.

Presejanje za raka maternicnega vratu

Program ZORA

bris maternicnega vratu na 3 leta med 20. in 64. letom

Presejanje za raka dojk

Program DORA

mamografija na 2 leti med 50. in 69. letom

Presejanje za rake debelega crevesa in danke

Program SVIT

test na prikrito krvavitev na 2 leti med 50. in 69. letom

Namesto zaključka

Odnos družbe do drugačnih je kazalnik njenih vrednot. Starostniki so v zdravju in bolezni drugačna skupina prebivalstva, ki potrebuje posebno skrb.

Marsikdo od nas se bo verjetno še prekmalu znašel v tej skupini –
ali smo naredili dovolj, da bi mlajšim generacijam posredovali osnovne življenjske vrednote in z njimi spoštovanje do te posebne skupine?

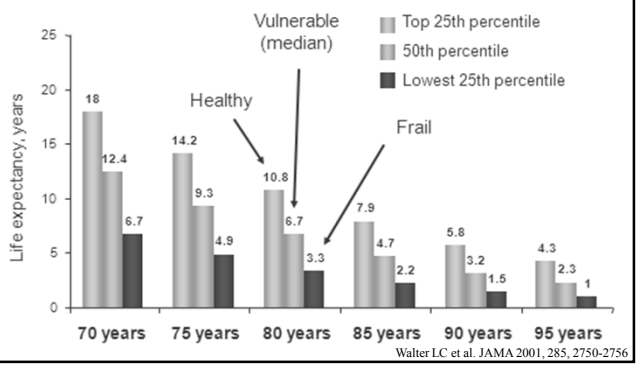
Geriatric oncology: Why and how?

H. Wildiers
University Hospitals Leuven
Belgium

Basic concepts

1. Cancer is a disease of aging
   Older patients represent the majority not the minority
2. Age-related differences in treatment patterns
   Older adults are more likely to get "less treatment"
3. There is a benefit to (adjuvant) treatment in older adults
   The risks are also increased
4. Older adults have been under-represented on clinical trials
   Few 'elderly', and only fit ones

Variability in health status: impact on life expectancy



Walter LC et al. JAMA 2001, 285, 2750-2756

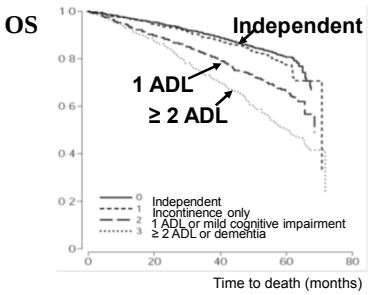
Why geriatric assessment in oncology?

1. Has **prognostic** information (OS; life expectancy)
2. Has **predictive** value for morbidity / QoL ↓
3. **Detection** of **multiple problems** that can influence treatment choice
4. Possibility to have directed **interventions** that can lead to better QoL and OS

Wildiers and Kenis, J Geriatr Oncol, 2012

Prognostic information

Influence of functionality / cognition



N = 9008
age ≥ 65y

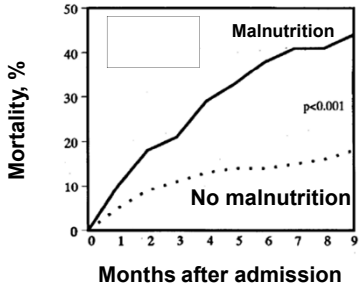
*Vulnerable: need for assistance in ≥ 1 (or ≥ 2 if incontinence) activities of mobility or daily living or cognitive impairment without dementia or bowel + urinary incontinence
**Frail: need for assistance in ≥ 2 (or ≥ 3 if incontinence) activities of mobility or daily living or dementia or bowel + urinary incontinence

Rockwood K et al. Lancet 1999, 353, 205-206

Prognostic information

Influence of (Mal)nutrition

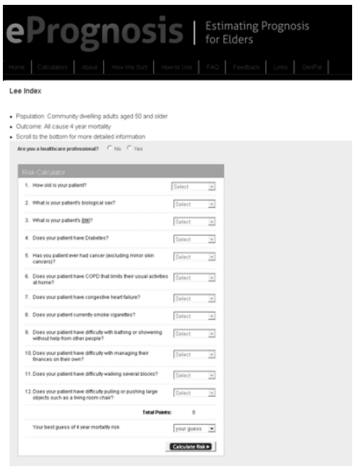
205 patients without cancer aged 75 years



Cederholm T et al. Am. J. Med 1995, 98, 67-73

Prognostic information

www.eprognosis.org



Predictive information

Can CGA predict Chemo Toxicity?

Eligibility criteria
- Age 65 or older
- Diagnosis of cancer
- To start a new chemotherapy regimen

Timepoint 1: Pre-chemo Geriatric Assessment

Timepoint 2: Post-chemo Geriatric Assessment

Chemotherapy: toxicity grading at each visit

- Sample size: 500 patients (Chemo alone)
- 7 participating institutions (Cancer and Aging Research Group)

Hurria et al, JCO 2011

Predictive information

Risk Factors for Grade 3-5 Toxicity

- Age ≥ 72 years
- GI or GU Cancer
- Standard Dose
- Poly-chemotherapy
- Hemoglobin (male: <11, female: <10)
- Creatinine Clearance (Jelliffe-ideal wt <34)
- Fall(s) in last 6 months
- Hearing impairment (fair or worse)
- Limited in walking 1 block (MOS)
- Assistance required in medication intake (IADL)
- Decreased social activity (MOS)

→ Age

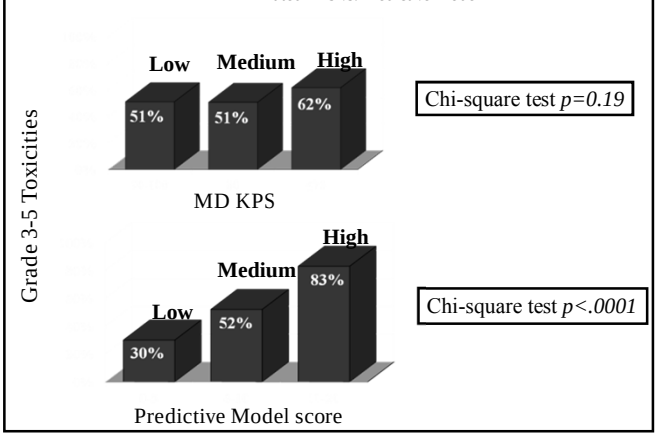
→ Tumor/ Treatment Variables

→ Labs

→ Geriatric Assessment Variables

Predictive information

MD-rated KPS vs. Predictive Model



Detection of problems

Usefulness of a systematic geriatric screening in older cancer patients: a multicentric study in Belgium

Goals

- In how many Belgian older cancer patients are geriatric problems detected and which?
- In how many cases, these detected problems led to an intervention?
- In how many cases, the detection of these problems has led to an adaptation of therapy?

Kenis, ..., Wildiers Ann Oncol 2012

Detection of problems

multicentric study in Belgium

Methods

- Inclusion criteria:
  - ≥ 70 yrs
  - 6 specific tumour types
  - Treatment decision has to be made
- Screening: G8
  - If score ≤ 14: full assessment
    (ADL / IADL / fall history / Mob-T / MMSE / 4-GDS / MNA / CCI / polypharmacy)
- Questionnaire for treating physician

Detection of problems

multicentric study in Belgium

Results

- 1967 pts in 10 centres (10/2009 – 7/2011)		
- Age	76 yrs (70-96)	
- Gender (%)	- Female	64,1
	- Male	35,9
- Diagnosis (%)	- Breast	40,5
	- Colorectal	21,5
	- Hematologic	12,8
	- Lung	12,0
	- Prostate	8.2
	- Ovaries	5.0
- Performance CGA (%)	- At diagnosis	68,2
	- At progression	31,8

Detection of problems

multicentric study in Belgium

Results

	%
- G8 screening: positive (score ≤ 14)	70,7
- Questionnaire physician completed	92,5
- Awareness results CGA	61,3
- Additional problems detected	51,2
- Functionality	40,1
- Nutrition	37,6
- Fatigue	36,6
- Falls	30,5
- Depression	27,2
- Pain	23,7
- Cognition	19,0
- Social status	10,2

Detection of problems

multicentric study in Belgium

Results

	%
- Interventions planned based on CGA	25,7
- Treatment decision influenced	25,3

Geriatric interventions

RUBENSTEIN
OUTCOME after 1 year

	Geriatric unit	General unit
Discharge to nursing home	13%	30%
Mortality	24 %	48 %

NEJM 1984 – Rubenstein et al

Geriatric interventions

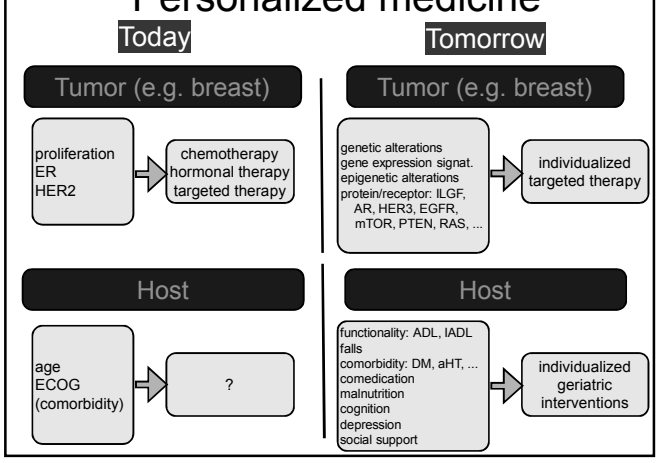
Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital (Review)

Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D BMJ 2011

THE COCHRANE COLLABORATION®

- **22** trials evaluating **10,315** participants were identified.
- Patients in receipt of CGA were more likely to be **alive** and in their own homes at up to 6 months (OR 1.25, 95% CI 1.11 to 1.42, P = 0.0002) and at the end of scheduled follow up (median 12 months) (OR 1.16, 95% CI 1.05 to 1.28, P = 0.003) when compared to general medical care.
- In addition, patients were less likely to be **institutionalised** (OR 0.79, 95% CI 0.69 to 0.88, P < 0.0001).
- They were less likely to suffer **death or deterioration** (OR 0.76, 95% CI 0.64 to 0.90, P = 0.001), and were more likely to experience **improved cognition** in the CGA group (OR 1.11, 95% CI 0.20 to 2.01, P = 0.02).

Personalized medicine



Geriatric oncology in Belgium

- Cancerplan 2009-11:
  - +/- 15 projects, focusing on geriatric assessment
  - Many single centre projects
  - Few larger studies
- Cancerplan 2012-15:
  - +/- 15 projects, focusing on geriatric interventions
  - Many single centre/local
  - 1 big project (22 centres, 7 universities)
  - Establishment of a scientific committee:
    - Review literature on geriatric assessment
    - Summarize the projects 2009-11
    - Coordinate the 15 ongoing projects
    - Establish national recommendations for further implementation of geriatric oncology after 2015

International research in geriatric oncology

Use of Geriatric Assessment for Older Adults in the Oncology Setting: A Systematic Review

M. T. E. Puts, J. Hardt, J. Monette, V. Girre, E. Springall, S. M. H. Alibhai JNCI 2012

- 83 articles on 73 studies.
- Quality of most studies poor to moderate.
- 11studies examined psychometric properties or diagnostic accuracy of the geriatric assessment instruments used.
- The assessment generally took 10–45 min.
- Specific domains of geriatric assessment were associated with treatment toxicity in 6 of 9 studies and with mortality in 8 of 16 studies.
- Of the four studies that examined the impact of geriatric assessment on the cancer treatment decision, two found that geriatric assessment impacted 40%–50% of treatment decisions.

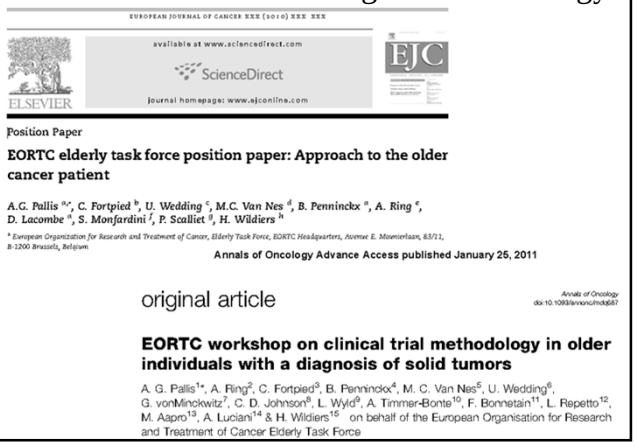
International research in geriatric oncology

Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review

Marijke E Hamaker, Judith M Jonker, Sophia E de Rooij, Alinda G Vos, Carolien H Smorenburg, Barbara C van Munster Lancet Oncol 2012

	Sens. (median in %)	Spec. (median in %)	NPV (median in %)
VES-13	68	78	66
G8	87	61	52
Flemish TRST (+1)	92	47	64
GFI	57	86	40
Fried	31	91	42
Barber	59	79	63
aCGA	51	97	48
SAOP-2	91	44	67

International research in geriatric oncology



EUROPEAN JOURNAL OF CANCER xxx (2010) xxx–xxx

available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejconline.com

Position Paper

EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient

A.G. Pallis [a,*], C. Fortpied [b], U. Wedding [c], M.C. Van Nes [d], B. Penninckx [a], A. Ring [e], D. Lacombe [a], S. Monfardini [f], P. Scalliet [g], H. Wildiers [h]

[a] European Organization for Research and Treatment of Cancer, Elderly Task Force, EORTC Headquarters, Avenue E. Mounierlaan, 83/11, B-1200 Brussels, Belgium

Annals of Oncology Advance Access published January 25, 2011

original article

Annals of Oncology
doi:10.1093/annonc/mdq687

EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors

A. G. Pallis[1]*, A. Ring[2], C. Fortpied[3], B. Penninckx[4], M. C. Van Nes[5], U. Wedding[6], G. vonMinckwitz[7], C. D. Johnson[8], L. Wyld[9], A. Timmer-Bonte[10], F. Bonnetain[11], L. Repetto[12], M. Aapro[13], A. Luciani[14] & H. Wildiers[15] on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force

International research in geriatric oncology

SIOG
INTERNATIONAL SOCIETY OF GERIATRIC ONCOLOGY

www.siog.org

- Guidelines on geriatric assessment
- Guidelines on breast cancer (Lancet Oncol 2007 and 2012), colorectal cancer, prostate cancer, pharmacology of chemotherapy, surgery, …

23

GENERAL CONCLUSION

- Awareness of geriatric aspects in oncology is needed
- Implementation in local setting is a challenge
- International collaboration / guidelines can help
- Final goal = improve care for older cancer patients!

Breast cancer in the elderly

H. Wildiers
University Hospitals Leuven
Belgium

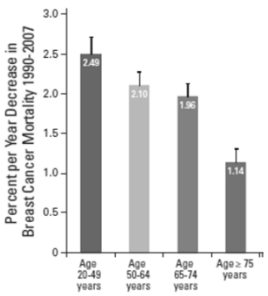
Based on SIOG recommendations:

Lancet Oncol 2007 p1101 and 2012 e148

Are elderly patients with breast cancer UNDERtreated? YES

Are elderly patients with breast cancer OVERtreated? YES

Breast cancer in elderly



Yearly decrease in breast cancer death rates for the US population from 1990 to 2007

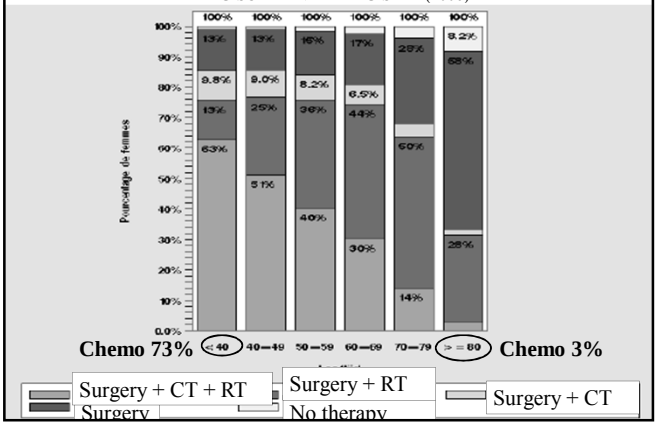
Relative to 1990, the rate of breast cancer death in the general population decreased by 2.0 to 2.5%/yr for women age <75 years an 1.1%/yr for women age ≥75 years

LESS PROGRESS THAN IN YOUNGER

JCO 2011 Smith et al

Early breast cancer in Belgium

BELGISCH KANKER REGISTER (2006)



Chemo 73% **Chemo 3%**

SURGERY

Surgery or no surgery? ⇒ local control ↑, OS =

study	n pat	therapy	F.U. (Mo)	Overall Survival %	Local Recurrence %
Van dalsen (retrospective)	171	TAM Surg	41	68 72	27 6
Robertson	135	TAM Surg	24	85 74,6	44 24,6
Gazet	200	TAM Surg	72	67 72	56 44
Bates	381	TAM Surg+TAM	34	82,5 84,8	23 7,5
GRETA	474	TAM Surg+TAM	80	38,7 45,6	47,2 11

RADIOTHERAPY

Breast irradiation after Breast Conserving Surgery

	BCS	BCS+RT
5-y local recurrence	26%	7%*
15-y mortality	35,9%	30,5%*

	<50y	>70y
5y local recurrence after BCS	33%	13%*
5y local recurrence risk reduction of RT	22%	11%*

- RT should be considered in all pts after BCS irrespective of age.
- If ≥ 70y and low risk (tumours ≤2cm, clear margins, node negative, hormone sensitive)

↓

absolute benefit small

↓

RT discussed individually ~ general condition/patient preference

Adjuvant HORMONE therapy

SIOG Recommendation:

- Benefit of adjuvant HT for older = younger
- No evidence for age related differences in efficacy between tamoxifen and aromatase inhibitors.
- However
  - more vulnerable to some side effects
  - comorbidity can be an important parameter in the choice between tamoxifen and aromatase inhibitors.

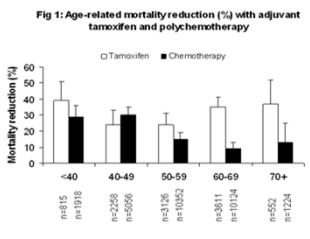
Lancet Oncol 2007 p1101 and 2012 e148

Adjuvant CHEMOtherapy

- How to select patients?
- Which chemo/regimen?

Is chemo useful in elderly?

Benefit of adjuvant CT: Oxford overview



- <50y larger benefit than 70+
- but in postmenopausal women still substantial benefit
- no clear age trend in groups (50-59, 60-69, >70 y)

Current Opinion in Oncology 2005, 17: 566 ; derived from Oxford overview

How to select patients?

Cause of death in elderly

- A sizeable proportion of elderly with operable breast cancer dies of NON-CANCER-related causes.
- Cause of death: 14000 pt 5y FUP

	Total deaths	Deaths from breast cancer	%
50–69	1334	933	70
70–74	514	293	57
75–79	696	329	47
≥80	1681	663	39
Total	4225	2218	53

How to select patients? Tumor characteristics

1/ Biological subtype
- Luminal A: no benefit
- Luminal B: little benefit
- Triple negative: potentially beneficial
- HER2 positive: potentially beneficial

2/ Extent of disease
- Tumor size: more advanced = more absolute benefit
- Nodal status: more advanced = more absolute benefit

How to select patients? Patient characteristics

3/ 'Biological' age
- geriatric assessment
  - Comorbidity
  - Functionality
  - depression
  - Cognition
  - Nutrition
  - Social support
- (biological markers)

Try to estimate for each individual:
- what is life expectancy?
- Will patient tolerate therapy?
- Will patient have benefit in terms of improved survival?

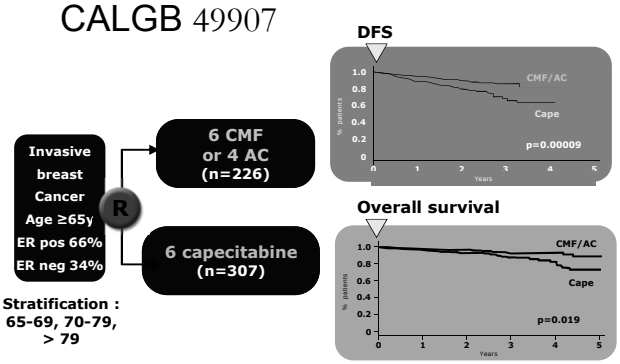
4/ Patient preference

Which chemo/regimen?

- identical regimens compared to non elderly in principle possible;
  but greater toxicity. Treatment related mortality 1,5% if >65y (JAMA 293 1073)
  dose reductions might decrease efficacy
- St-Gallen:
  - No clear guidelines for elderly

Which chemo/regimen?

CALGB 49907

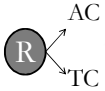


- **capecitabine : 2 toxic deaths (2500 mg/m²)**
- **Significant benefit in OS and DFS (mainly in HR negative)**

H.B. Muss et al. (NEJM 360 2055)

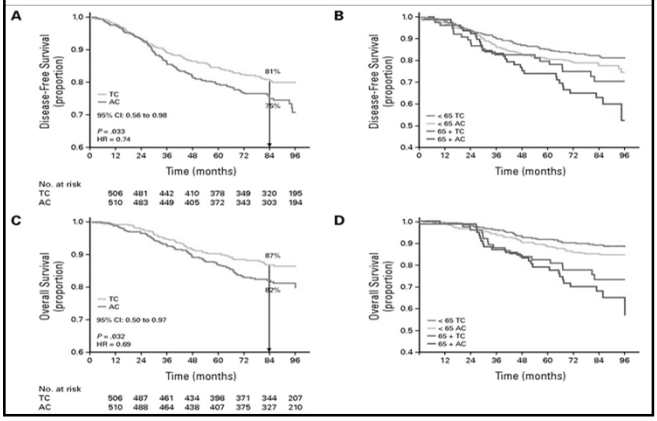
Which chemo/regimen?

- CMF in elderly:
  - less tolerated and less effective than in younger (JCO 18 1412; BMC cancer 5 30)
  - 1.28% toxic death if ≥ 65 y (lancet 354 130)
- Anthracyclines in elderly:
  - Anthracyclines superior to CMF: no age trend
  - 10-year cardiac failure rate in women 66-70 y (JCO 25 3308)
    38% if adjuvant anthracyclines ; 33% if CMF ; 29% if no adj CT
- Taxanes
  - US Oncology
    Research Trial 9735
    (JCO 27 1177)



…

US Oncology Research Trial 9735



US Oncology Research Trial 9735

Toxicity gr III-IV haematological

Adverse Events	TC n=506		AC n=501	
	< 65 (n=428)	≥ 65 (n=78)	< 65 (n=428)	≥ 65 (n=82)
Anemia	<1%	<1%	1%	5%
Neutropenia	60%	52%	54%	59%
Thrombocytopenia	<1%	0	1%	<1%
Febrile neutropenia	4%	8%	2%	4%

Toxicity gr III-IV non-haematological

	TC n=506		AC n=501	
	< 65 (n=428)	≥ 65 (n=78)	< 65 (n=428)	≥ 65 (n=82)
Asthenia	**3%**	**6%**	**4%**	**9%**
Fever	**4%**	**6%**	**3%**	**4%**
Infection	**7%**	**6%**	**10%**	**2%**
Myalgia	**2%**	**0**	**1%**	**<1%**
Arthralgia	**1%**	**<1%**	**1%**	**<1%**
Stomatitis	**1%**	**0**	**2%**	**<1%**
Diarrhea	**2%**	**5%**	**1%**	**1%**
Nausea	**2%**	**3%**	**7%**	**5%**
Vomiting	**1%**	**0**	**6%**	**0**

Duration of chemo?

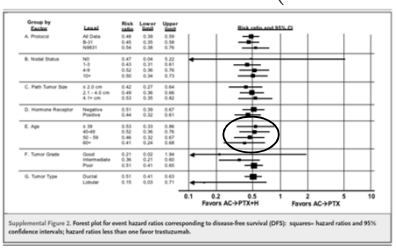
4 cycles enough?

- CALGB 40101 (JCO 2012)
  - Early BC, 0-3 lymph nodes, 3171 pts
  - 4 cycles vs 6 cycles (AC or Paclitaxel)
  - NO difference in RFS and OS
  - No interference with ER/HER2
- GEPARTRIO trial (SABCS 2011)
  - No benefit for extending chemo (6⇒8 cycles) or adapting chemoregimen neoadjuvant in triple neg and HER2 pos (in contrast to luminal!)
- US Oncology 9735: 4 TC > 4 AC

HER2 pos disease

- No age effect for benefit of trastuzumab (and chemotherapy!)

NSABP B-31 NEJM 2005 Romond



Supplemental Figure 2. Forest plot for event hazard ratios corresponding to disease-free survival (DFS): squares= hazard ratios and 95% confidence intervals; hazard ratios less than one favor trastuzumab.

- St-Gallen 2011: Trastuzumab alone?

'The Panel did not support the use of trastuzumab without chemotherapy if chemotherapy could be given, but was prepared to countenance such treatment in circumstances where chemotherapy could not be delivered'.

Conclusion

SIOG Recommendations on adjuvant chemotherapy

Lancet Oncol 2007 and 2012

- Which patients benefit?

  individualized decision based on
  - Tumor parameters (risk of relapse: subtype and extent)
  - Patient parameters (life expectancy, comorbidity and global health, patient preference)

    NOT CHRONOLOGICAL AGE!
- Which chemo?
  - AC/CMF > capecitabine
  - Anthracyclines preferred above CMF
  - Taxanes can be added or replace anthracyclines
  - 4 cycles seems sufficient

Orodja za oceno krhkosti pri starostnikih

Gregor Veninšek
Center za vojne veterane
UKC Ljubljana

Izhodišča

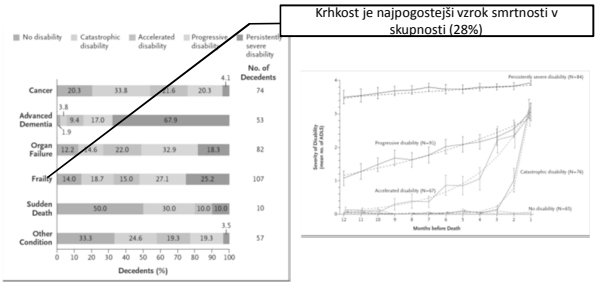
- Do leta 2030 se bo število >65 podvojilo
- 60% mlg incidence, 70% mlg smrti
- Individualno staranje
  - Funkcionalni status
  - Kognicija
  - Komorbidnosti

  } - pričakovano preživetje
  - funkcionalni upad
  - hospitalizacije in nove komorbidnosti
- Stari ljudje so v onko študijah slabo zastopani

2

Potek nezmožnosti v zadnjem letu življenja

Krhkost je najpogostejši vzrok smrtnosti v skupnosti (28%)



3

Kateri posamezniki so krhki

"the group of patients that presents the most complex and challenging problems to the physician and all health care professionals," because these are the individuals who have a higher susceptibility to adverse outcomes, such as institutionalization or mortality.[14-16]

4

Definicija krhkosti

Krhkost je stanje,

ko reakcije organizma izgubijo kompleksnost v osnovni dinamiki

in ko odgovor na perturbacije ni več v celoti ustrezen.

Lipsitz LA, Goldberger AL. JAMA 1992: 1806-9.

5

Definicija krhkosti

Krhkost je stanje,

ki ga označuje multisistemsko zmanjšanje fizioloških zmogljivosti

in ni nujno povezano s specifičnim, eno bolezenskim dogajanjem.

Woodhouse KW, O`Mahony. Age Aging 1997:245-6.

6

Definicija krhkosti

Krhkost je dinamičen proces, ko zaradi vpliva številnih dejavnikov posameznik utrpi izgubo sposobnosti na enem ali več področjih človekovega delovanja (fizičnem, psihičnem, socialnem) in je zaradi tega izpostavljen zvečanemu tveganju za neugodne izide.

Gobbens RJJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT et al. JNHA 2010:175-81.

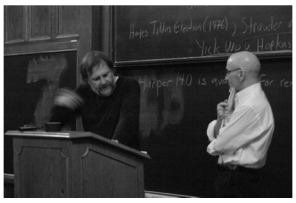
7

Definicija krhkosti

Krhkost je koristen koncept.

Krhkost ni nezmožnost ali ranljivost.

Zaenkrat še ni konsenza.



Rodriguez-Manas L, Feart C, Mann G et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012

8

Filozofske predpostavke o nivoju analize

- Mikro nivo:
  - Krhkost izhaja iz ali obstaja v posamezniku
  - Prepoznaj in obravnavaj
  - Individualna odgovornost

- Makro nivo:
  - Krhkost je stanje, v katerem se posameznik nahaja
  - Na krhkost lahko vplivamo tudi s spremembami okolja (fizično okolje, socialno okolje, zdravstveni sistem)

(Primarna, sekundarna preventiva krhkosti)

9

Kaj je krhkost

Krhkost je kot pornografija: težko jo je opredeliti, jo pa vsakdo takoj prepozna.

anon

10

Značilnosti krhosti

- Telesna, funkcionalna, duševna, socialna
- Visoko tveganje za slab izid:
  - Padci
  - Hospitalizacija
  - Razvoj nezmožnosti
  - Institucionalizacija
  - Smrt
- Ni sinonim za normalno staranje

11

Modeli krhkost

- Fenotip krhkosti (+/- patofiziološke osnove)
- Razširjeni fenotipski model krhkosti
- Multidimenzionalni model krhkosti; akumulacija deficitov (regresijski modeli)
- ˝originalni modeli˝

12

Orodja za oceno krhkosti

- Fenotip krhkosti
  - CHS
  - WHAS
  - SOF
- Kanadska lestvica krhkosti (CSHA)
- G8
- VES 13
- Groningenski kazalnik krhkosti
- TRST
- Kazalnik krhkosti

13

CHS; Krog krhkosti

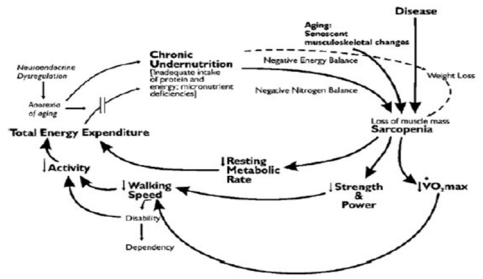


FIGURE 1. Cycle of Frailty. VO_2max indicates maximum oxygen consumption. Adapted with permission from Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146–M157.[19]

14

CHS fenotip krhkosti

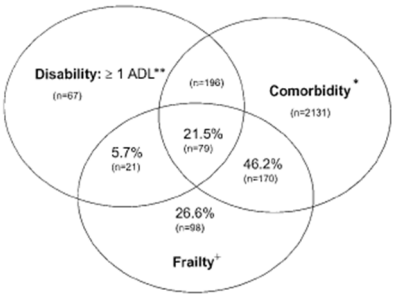
5317 opazovanih oseb; 4 do 7 let

Table 1. Operationalizing a Phenotype of Frailty

A. *Characteristics of Frailty*	B. *Cardiovascular Health Study Measure*[a]
Shrinking: Weight loss (unintentional) Sarcopenia (loss of muscle mass)	Baseline: >10 lbs lost unintentionally in prior year
Weakness	Grip strength: lowest 20% (by gender, body mass index)
Poor endurance; Exhaustion	"Exhaustion" (self-report)
Slowness	Walking time: 15 feet: slowest 20% (by gender, height)
Low activity	Kcals/week: lowest 20% males: <383 Kcals/week females: <270 Kcals/week
	C. Presence of Frailty
	Positive for frailty phenotype: ≥3 criteria present
	Intermediate or prefrail: 1 or 2 criteria present

15

CHS: krhkost, nezmožnost, polimorbidnost



16

CHS: prevalenca krhkosti

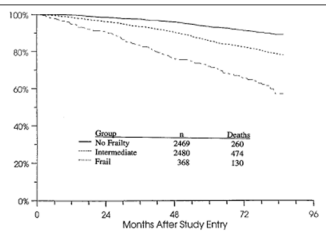
			Original Cohort (1989–1990)		Minority Cohort (1992–1993)	
Age Group	(*n*)	Overall % Frail	Women (*n* = 2710) % Frail	Men (*n* = 2025) % Frail	Women (*n* = 367) % Frail	Men (*n* = 215) % Frail
65–70	(2308)	3.2	3.0	1.6	11.0	5.8
71–74	(1271)	5.3	6.7	2.9	9.7	3.1
75–79	(1057)	9.5	11.5	5.5	13.8	17.9
80–84	(490)	16.3	16.3	14.2	30.6	15.4
85–89	(152)	25.7	31.3	15.5	60.0	25.0
90+	(39)	23.1	12.5	36.8	0.0	0.0
Total	(5317)	6.9	7.3	4.9	14.4	7.4

17

CHS: izidi

Table 6. Incidence of Adverse Outcomes Associated With Frailty: Kaplan-Meier Estimates at 3 Years and 7 Years* After Study Entry for Both of the Cohorts† (*N* = 5317)

		Died		First Hospitalization		First Fall		Worsening ADL Disability		Worsening Mobility Disability	
Frailty Status at Baseline	(n)	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %
Not Frail	(2469)	3	12	33	79	15	27	8	23	23	41
Intermediate	(2480)	7	23	43	83	19	33	20	41	40	58
Frail	(368)	18	43	59	96	28	41	39	63	51	71
p‡		<.0001		<.0001		<.0001		<.0001		<.0001	



18

CHS v onkologiji

TABLE 2. Frailty Defined by the Women's Health and Aging Study and the Cardiovascular Health Study[19]

FRAILTY CRITERIA	CHS	WHAS
Weight loss	Lost >10 lbs unintentionally in last y	• ≥10% weight loss compared with weight at age 60 y OR • BMI at examination <18.5 kg/m²
Exhaustion	Self-report of either: • Feeling everything I did was an effort in the last wk • Could not get going in the last wk	Self-report of any: • Low usual energy level (≤3, range, 0-10)* • Felt unusually tired in the last mo • Felt unusually weak in the past mo
Low energy expenditure	MLTA questionnaire (short version) • Evaluating all 18 items • <270 Kcals per wk on activity scale	MLTA questionnaire (short version) • Evaluating 6 of 18 items: – Walking – Strenuous household chores – Strenuous outdoor chores – Dancing – Bowling – Exercise • <56 Kcals per wk on activity scale
Slowness	Walking 15 ft (4.57 m): • Time ≥7 s for height ≤159 cm • Time ≥6 s for height >159 cm	Walking 4 m: • Walking speed (m/s) same as the CHS criteria
Weakness	Grip strength (in kg) in dominant hand, measured by a Jamar handheld dynamometer: • ≤17 for BMI ≤23 kg/m² • ≤17.3 for BMI of 23.1-26 kg/m² • ≤18 for BMI of 26.1-29 kg/m² • ≤21 for BMI >29 kg/m²	Grip strength: • Same as CHS criteria
Overall frailty status	Robust: met none of the criteria Intermediate: met 1 or 2 criteria Frail: met ≥3 criteria	

CHS indicates Cardiovascular Health Study; WHAS, Women's Health and Aging Study; BMI, body mass index; MLTA, Minnesota Leisure Time Activity; Kcals, kilocalories.

*Based on a scale of 0–10, in which 0 indicates no energy and 10 indicates the most energy that you have ever had.

>2 krhkost

Prevalenca krhkosti: 12-35%
Krhkih s CGO: 38-88%

Senzitivnost: 25-37%
Specifičnost: 86-96%
PPV: 78-95%
NPV: 16-67%

Napoved tveganja (HR):
Padec: 1.29
ADL: 1.98
Hospitalizacija: 1.29
Smrt: 2.24

19

WHAS I in II

1002 +436 opazovanih oseb; 3 leta

Table 1. Frailty-Defining Criteria: WHAS and CHS

	WHAS		CHS	
Characteristics	Definition	%*	Definition	%*
Weight loss	Either of: i) Weight at age 60 – weight at exam ≥10% of age 60 weight or ii) BMI at exam < 18.5 kg/m²	12.7	Lost >10 pounds unintentionally in last year	7.3
Exhaustion	Self-report of any of: i) low usual energy level (≤3, range 0–10)†, ii) felt unusually tired in last month‡, or iii) felt unusually weak in the past month‡	14.1	Self-report of either of: i) felt that everything I did was an effort in the last week, or ii) could not get going in the last week	21.3
Low energy expenditure§	90 on activity scale (6 items)	19.8	270 on activity scale (18 items)	24.1
Slowness§	Walking 4 m: Speed ≤ 4.57/7 for height ≤159 cm or Speed ≤ 4.57/6 for height >159 cm	31.3	Walking 15 feet (4.57 m): Time ≥ 7 for height ≤ 159 cm or Time ≥ 6 for height >159 cm	38.0
Weakness§	Grip strength: As for CHS	20.8	Grip strength ≤17 for BMI ≤23, ≤17.3 for BMI 23.1–26, ≤18 for BMI 26.1–29, or ≤21 for BMI >29 kg/m²	26.2
Overall frailty status	Robust	44.9	Robust	33.2
	Intermediate	43.8	Intermediate	55.2
	Frail	11.3	Frail	11.6

20

WHAS: izidi

Table 4. Association of Baseline Frailty Status and Risk of Incident Adverse Events, Combined WHAS I (Rounds 1, 4, 7) and WHAS II (Rounds 1, 2, 3) Cohorts ($N = 784$)*

	Adjusted HRs (95% CIs)†	
Outcome	Intermediate†	Frail‡
Fall ($n = 560$)	0.92 (0.63, 1.34)	1.18 (0.63, 2.19)
→ Severe ADL disability ($n = 612$)	5.68 (2.41, 13.42)	15.79 (5.83, 42.78)
→ Severe IADL disability ($n = 698$)	3.53 (1.20, 10.35)	10.44 (3.51, 31.00)
Hospitalization ($n = 715$)	0.99 (0.67, 1.47)	0.67 (0.33, 1.35)
→ Permanent nursing home entry ($n = 750$)§	5.16 (0.81, 32.79)	23.98 (4.45, 129.2)
→ Death ($n = 766$)	3.50 (1.91, 6.39)	6.03 (3.00, 12.08)

Note: *Excluding participants with stroke or Parkinson's disease.

21

SOF ženske

6701 opazovanih žensk >69; do 9 let

Kriteriji:

1. Izguba >5% teže v zadnjih 2 letih (neodvisno od razloga)
2. Nesposobnost vstati 5x s stola brez pomoči rok
3. Ali imate veliko energije?

Table 1. Characteristics of 6701 Participants

Variable	Patients, No. (%)
Age, mean (SD), y	76.7 (4.8)
Frailty status by CHS index	
Robust	2462 (37)
Intermediate	3152 (47)
Frail	1087 (16)
Frailty status by SOF index	
Robust	3117 (47)
Intermediate	2440 (36)
Frail	1144 (17)
Individual CHS index components	
Unintentional weight loss[a]	783 (12)
Weakness	1303 (20)
Reduced energy level	2880 (43)
Slowness	1332 (20)
Low physical activity level	1211 (18)
Individual SOF index components	
Weight loss[b]	1017 (15)
Inability to rise from chair[c]	779 (12)
Reduced energy level	2880 (43)
≥2 Falls during first year of study	734 (11)
≥1 New IADL impairments[d]	1912 (35)
≥1 Incident nonspine fracture	2200 (33)
First hip fracture	707 (11)
Death	2751 (41)

22

SOF ženske: izidi

Table 3. Comparison of CHS vs SOF Indexes for Prediction of Recurrent Falls

Index of Frailty[a]	Patients With ≥2 Falls, No. (%)	OR (95% CI)[b]
CHS index		
Robust (n=2402)	200 (8)	1 [Reference]
Intermediate (n=3082)	323 (10)	1.23 (1.02-1.48)
Frail (n=1036)	211 (20)	2.44 (1.95-3.04)
SOF index		
Robust (n=3038)	251 (8)	1 [Reference]
Intermediate (n=2378)	268 (11)	1.36 (1.14-1.63)
Frail (n=1104)	215 (19)	2.38 (1.94-2.92)

Table 5. Comparison of CHS vs SOF Indexes for Prediction of Hip Fracture

Index of Frailty[a]	Patients With First Hip Fracture, No. (%)	Age-Adjusted Rate per 1000 Person-Years	HR (95% CI)[b]
CHS index			
Robust (n=2420)	207 (9)	9.6	1 [Reference]
Intermediate (n=3057)	361 (12)	12.7	1.38 (1.16-1.64)
Frail (n=990)	139 (14)	15.8	1.71 (1.36-2.15)
SOF index			
Robust (n=3053)	278 (9)	10.2	1 [Reference]
Intermediate (n=2355)	275 (12)	12.8	1.31 (1.11-1.55)
Frail (n=1039)	154 (15)	16.4	1.79 (1.46-2.19)

Table 4. Comparison of CHS vs SOF Indexes for Prediction of Disability

Index of Frailty[a]	Patients With ≥1 New IADL Impairment, No. (%)	OR (95% CI)[b]
CHS index		
Robust (n=2186)	542 (25)	1 [Reference]
Intermediate (n=2551)	1023 (40)	1.89 (1.66-2.14)
Frail (n=649)	347 (53)	2.79 (2.31-3.37)
SOF index		
Robust (n=2701)	736 (27)	1 [Reference]
Intermediate (n=1959)	821 (42)	1.84 (1.63-2.09)
Frail (n=726)	355 (49)	2.17 (1.82-2.58)

Table 6. Comparison of CHS vs SOF Indexes for Prediction of Death

Index of Frailty	No. of Deaths (%)	Age-Adjusted Rate per 1000 Person-Years	HR (95% CI)[a]
CHS index			
Robust (n=2462)	673 (27)	30.2	1 [Reference]
Intermediate (n=3152)	1329 (42)	43.5	1.54 (1.43-1.69)
Frail (n=1087)	749 (69)	78.4	2.75 (2.46-3.07)
SOF index			
Robust (n=3117)	953 (31)	32.9	1 [Reference]
Intermediate (n=2440)	1050 (43)	44.8	1.44 (1.32-1.57)
Frail (n=1144)	748 (65)	70.7	2.32 (2.14-2.61)

23

SOF moški

3132 moških >66 let;
opazovanje do 3.2 leti

Table 1. Characteristics of 3,132 Participants

Characteristic	Value
Age, mean ± standard deviation	76.4 ± 5.6
Frailty status according to CHS index, n (%)	
Robust	1,007 (32.2)
Intermediate	1,688 (53.9)
Frail	437 (13.9)
Frailty status according to SOF index, n (%)	
Robust	1,379 (44.0)
Intermediate	1,336 (42.7)
Frail	417 (13.3)
Individual CHS index components, n (%)	
Unintentional weight loss*	363 (11.6)
Weakness	754 (24.1)
Poor energy	1,401 (44.7)
Slowness	624 (19.9)
Low physical activity level	625 (20.0)
Individual SOF index components, n (%)	
Weight loss†	613 (19.6)
Inability to rise from chair‡	206 (6.6)
Poor energy	1,401 (44.7)
≥2 falls during 1st year, n (%)	441 (14.1)
≥1 new IADL impairments, n (%)§	359 (11.5)
≥1 incident nonspine fractures, n (%)	169 (5.4)
Deaths, n (%)	204 (6.5)

* Unintentional weight loss of 5% or more during the 3.4 years before the

24

SOF moški: izidi

Table 2. Association* Between Frailty Indexes and Risk of Adverse Outcomes

Adverse Outcome	Index of Frailty: Cardiovascular Health Study Index — Robust	Intermediate	Frail	Study of Osteoporotic Fractures Index — Robust	Intermediate	Frail
Recurrent falls, n†	1,006	1,680	432	1,378	1,329	411
≥2 falls, n (%)	86 (8.5)	233 (13.9)	122 (28.2)	133 (9.7)	197 (14.8)	111 (27.0)
Odds ratio (95% CI)	1.0 (referent)	1.62 (1.24–2.11)	3.56 (2.58–4.93)	1.0 (referent)	1.56 (1.23–1.97)	3.03 (2.27–4.05)
Disability, n‡	968	1,562	361	1,314	1,230	347
≥1 new IADL impairments, n (%)	49 (5.1)	198 (12.7)	112 (31.0)	82 (6.2)	179 (14.6)	98 (28.2)
OR (95% CI)	1.0 (referent)	2.61 (1.89–3.62)	7.52 (5.14–11.02)	1.0 (referent)	2.47 (1.87–3.25)	5.28 (3.80–7.33)
Nonspine fracture, n§	1,005	1,674	431	1,373	1,327	410
≥1 fracture, n (%)	36 (3.6)	90 (5.3)	43 (10.0)	56 (4.1)	73 (5.5)	40 (9.8)
Age-adjusted rate per 1,000 person-years	12.4	19.2	31.7	14.5	17.9	33.1
HR (95% CI)‖	1.0 (referent)	1.39 (0.94–2.06)	2.30 (1.43–3.71)	1.0 (referent)	1.30 (0.91–1.84)	2.15 (1.41–3.26)
Death, n	1,001	1,674	429	1,368	1,324	412
Deaths, n (%)	29 (2.9)	104 (6.2)	71 (16.6)	59 (4.3)	84 (6.3)	61 (14.8)
Age-adjusted rate per 1,000 person-years	10.4	21.0	40.0	14.8	19.6	37.8
HR (95% CI)†	1.0 (referent)	1.77 (1.17–2.68)	3.51 (2.21–5.57)	1.0 (referent)	1.31 (0.94–1.83)	2.53 (1.75–3.66)

25

Krhkost po SOF

1. Izguba teže >4% v 3-4 letih
2. Nezmožnost vstati 5x stola brez pomoči rok
3. Subjektivno pomanjkanje energije

>1 krhkost

Prevalenca krhkosti geriatrija (onko): 13% (68% selkc. bias?)
Krhki s CGO (onko): 68%

Senzitivnost: 89%
Specifičnost: 81%
PPV: 91%
NPV: 77%

Napoved tveganja (OR):
Padec: 3.-3.6
Zlom: 2.2-2.3
Nezmožnost: 5.3-7.5
Smrt: 2.5-3.5

26

CSHA

9008 opazovanih oseb; 5 let +

Prevalenca:
0: 67%
1: 12%
2: 16%
3: 5%

TABLE 4. Frailty Markers Proposed in Canadian Study of Health and Aging[16]

MARKERS	CHARACTERISTICS
0	• Able to walk without assistance • Able to perform ADLs without assistance
1	• Bladder incontinence only
2 (Mild frailty)	1 or more of the following (2 if incontinent): • Needs assistance with mobility or ADLs • Cognitive impairment without dementia • Bowel or bladder incontinence
3 (Moderate/severe frailty)	2 or more of the following (3 if incontinent): • Totally dependent for transfers • Totally dependent for 1 or more ADLs • Bowel or bladder incontinence • Diagnosis of dementia

ADLs indicates activities of daily living.

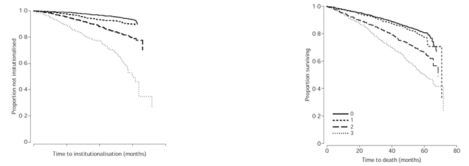
27

CSHA: izidi

Table 2. Adjusted and Unadjusted Risks for Death and Institutionalization for Levels of Fitness and Frailty

	Risk for Death		Risk for Institutionalization	
	Unadjusted (95% CI)	Adjusted* (95% CI)	Unadjusted (95% CI)	Adjusted* (95% CI)
High exercise	1.00	1.00	1.00	1.00
Moderate exercise	1.24 (0.97, 1.59)	1.16 (0.90, 1.50)	1.30 (0.88, 1.92)	1.07 (0.71, 1.62)
Low exercise	1.50 (1.10, 2.04)	1.51 (1.09, 2.08)	0.94 (0.54, 1.65)	0.82 (0.46, 1.45)
No exercise	2.16 (1.69, 2.76)	1.81 (1.40, 2.33)	1.95 (1.32, 2.88)	1.38 (0.91, 2.09)
Isolated incontinence	2.19 (1.59, 302)	1.60 (1.13, 2.26)	3.20 (2.01, 5.08)	1.69 (1.03, 2.79)
Mild frailty	4.82 (3.74, 6.21)	2.54 (1.92, 3.37)	7.28 (5.01, 10.58)	2.54 (1.67, 3.86)
Moderate/severe frailty	7.34 (4.73, 11.38)	3.69 (2.26, 6.02)	8.64 (4.92, 15.17)	2.60 (1.36, 4.96)

Notes: *Models were adjusted for age, sex, years of education, comorbid illnesses, being unmarried, living alone, poor self-reported health, and having a regular doctor.



28

CSHA klinična lestvica krhkosti

Box 1: The CSHA Clinical Frailty Scale

1 *Very fit* — robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age

2 *Well* — without active disease, but less fit than people in category 1

3 *Well, with treated comorbid disease* — disease symptoms are well controlled compared with those in category 4

4 *Apparently vulnerable* — although not frankly dependent, these people commonly complain of being "slowed up" or have disease symptoms

5 *Mildly frail* — with limited dependence on others for instrumental activities of daily living

6 *Moderately frail* — help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living

7 *Severely frail* — completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill

Note: CSHA = Canadian Study of Health and Aging.

Skupine 5+: krhkost

Prevalenca krhkosti: 43%
Krhki s CGO: NA

Napoved tveganja (HR):
Institucionalizacija: 1.30
Smrt: 1.46

29

G8 v onkologiji

	Items	Possible answers	Score
A	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?	0 = severe reduction in food intake 1 = moderate reduction in food intake 2 = normal food intake	
B	Weight loss during the last 3 months?	0 = weight loss >3kg 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3 kg 3 = no weight loss	
C	Mobility	0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed/chair but does not go out 2 = goes out	
E	Neuropsychological problems	0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia or depression 2 = no psychological problems	
F	Body Mass Index (weight in kg/height in m²)	0 = BMI <19 1 = 19 ≤BMI < 21 2 = 21 ≤ BMI < 23 3 = BMI ≥23	
H	Takes more than 3 medications per day	0 = yes 1 = no	
P	In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0,0 = not as good 0,5 = does not know 1,0 = as good 2,0 = better	
	Age	0 = >85 1 = 80-85 2 = <80	
	Total score (0-17)		

>14 krhkost

Prevalenca krhkosti: 67-82%
Krhkih s CGO: 44-94%

Senzitivnost: 77-92%
Specifičnost: 39-75%
PPV: 55-97%
NPV: 22-85%

Napoved tveganja:
Napove deficit v CGO

30

Groningenski kazalnik krhkosti (GFI) v onkologiji

GFI

Mobility
Is the patient able to carry out these tasks without any help? (the use of help resources, such as walking stick, walking frame, wheelchair, is considered as independent)

1. Shopping — Yes – No
2. Walking around outside (around the house or to the neighbors) — Yes – No
3. Dressing and undressing — Yes – No
4. Going to the toilet — Yes – No

Physical fitness
5. What mark does the patient give him/herself for physical fitness? (Scale 0 to 10) — Mark: .....

Vision
6. Does the patient experience problems in daily life as a result of poor vision? — Yes – No

Hearing
7. Does the patient experience problems in daily life because of difficulty hearing? — Yes - No

Nourishment
8. During the last 6 months has the patient lost a bit of weight unwillingly? (3kg in 1 month or 4 kg in 2 months) — Yes – No

Morbidity
9. Does the patient take 4 or more different types of medicine? — Yes – No

Cognition
10. Does the patient have any complaints about his/her memory or is the patient known to have a dementia syndrome? — No – Sometimes - Yes

Psychosocial
11. Does the patient sometimes experience an emptiness around him/her? — No – Sometimes – Yes
12. Does the patient sometimes miss people around him/her? — No – Sometimes – Yes
13. Does the patient sometimes feel abandoned? — No – Sometimes – Yes
14. Has the patient recently felt down-hearted or sad? — No – Sometimes – Yes
15. Has the patient recently felt nervous or anxious? — No – Sometimes – Yes

Total score (0-15) — .....

>3 krhkost

Prevalenca: 31-48%
Krhkih s CGO: 44-79%

Senzitivnost: 39-62%
Specifičnost: 69-87%
PPV: 62-94%
NPV: 36-69%

Napoved tveganja (OR):
Razvoj nezmožnosti 2.62

VES 13

- 6205 oseb
- Opazovalno obdobje 2 leti
- 3 modeli:
  - Funkcija
  - funkcija+dg
  - funkcija+exp.dg

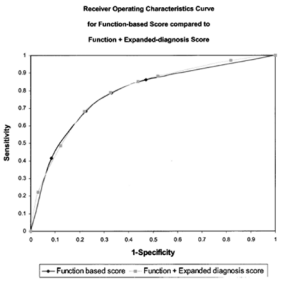
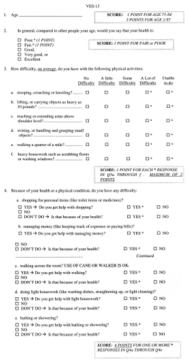


Figure 1. Receiver operating characteristics curve for function-based score compared with function + expanded-diagnosis score.

VES 13 v onkologiji



VES-13

1. Age _____ SCORE: *1 POINT FOR AGE 75-84 2 POINTS FOR AGE ≥ 85*

2. In general, compared to other people your age, would you say that your health is:
   ☐ Poor (=2 POINT) ☐ Fair (=1 POINT) ☐ Good ☐ Very good, or ☐ Excellent
   SCORE: *1 POINT FOR FAIR or POOR*

3. How difficult is, on average, do you have with the following physical activities:

	No Difficulty	A little Difficulty	Some Difficulty	A Lot of Difficulty	Unable to do
a. stooping, crouching or kneeling?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
b. lifting, or carrying objects as heavy as 10 pounds?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
c. reaching or extending arms above shoulder level?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
d. writing, or handling and grasping small objects?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
e. walking a quarter of a mile?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *
f. heavy housework such as scrubbing floors or washing windows?	☐	☐	☐	☐ *	☐ *

SCORE: *1 POINT FOR EACH * RESPONSE IN 3Da THROUGH 3f + MAXIMUM OF 2 POINTS*

4. Because of your health or a physical condition, do you have any difficulty:
   a. shopping for personal items (like toilet items or medicines)?
      ☐ YES → Do you get help with shopping? ☐ YES * ☐ NO
      ☐ NO
      ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO
   b. managing money (like keeping track of expenses or paying bills)?
      ☐ YES → Do you get help with managing money? ☐ YES * ☐ NO
      ☐ NO
      ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO

Continued

   c. walking across the room? USE CP CANE OR WALKER IS OK
      ☐ YES → Do you get help with walking? ☐ YES * ☐ NO
      ☐ NO
      ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO
   d. doing light housework (like washing dishes, straightening up, or light cleaning)?
      ☐ YES → Do you get help with light housework? ☐ YES * ☐ NO
      ☐ NO
      ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO
   e. bathing or showering?
      ☐ YES → Do you get help with bathing or showering? ☐ YES * ☐ NO
      ☐ NO
      ☐ DON'T DO → Is that because of your health? ☐ YES * ☐ NO

SCORE: *1 POINT FOR ONE OR MORE * RESPONSES IN Q4a THROUGH Q4e*

>2 krhkost

Prevalenca: 29-60%
Krhkih s CGO:28-88%

Senzitivnost:39-88%
Specifičnost: 62-100%
PPV: 45-100%
NPV: 18-88%

Napoved tveganja (RR):
Smrt ali funkcionalni upad 4.2

TRST v onkologiji

1. Prisotnost kognitivnega upada
2. Živi sam ali brez podpore partnerja/družine
3. Zmanjšana mobilnost ali padec v zadnjih 6mesecih
4. Hospitalizacija v zadnjih 3 mesecih
5. >4 zdravila

>0 krhkost

Prevalenca: 82-83%
Krhkih s CGO: 73-79%

Senzitivnost: 91-92%
Specifičnost: 43-50%
PPV: 81-87%
NPV: 63-64%

Napoved tveganja (RR):
Obisk urgence 1.7
Hospitalizacija 3.3
Institucionalizacija
Upad v I/ADL

34

Pomen presejanja v geriatriji/ onkologiji

Onko: terapija mlg

Možni izidi zdravljenja

+ preživetje/ + kvaliteta
+ preživetje/ (-/N) kvalitete
(-/N) preživetje/ + kvaliteta
(-/N) preživetje/ (-/N) kvaliteta

Vprašanje:
Kdo bo imel korist od th mlg?
Pričakovano preživetje ?
Posledice terapije ?

Želen odgovor:
Izbira bolnika, vrste in intenzivnosti terapije

Geri: obravnava starostnika

Možni izidi obravnave

+ preživetje/+ kvaliteta (samostojnost)
N preživetje/+ kvaliteta (samostojnost)
N preživetje/N kvaliteta

Vprašanje:
Kdo bo imel korist od CG ocene in geriatrične obravnave?

Želen odgovor:
Izbira posameznika in identifikacija potreb

35

Za onkologijo ključni elementi CGO

- Smrtnost: krhkost, prehranski status, komorbidnosti
- KTH toksičnost: krhkost
- KTH zaključek: kognicija, ADL, prehranski status
- Perioperativni zapleti: IADL

36

Optimalno orodje za presejanje pred CGO

1. Zelo občutljivo; vsi krhki CGO
2. Nobeno orodje ni optimalno
3. TRST (2), VES 13, G8

37

Zaključek

- Celovita geriatrična ocena olajša presojo o izbiri terapije (intenzivno/paliativno/ podporno)
- Vsak bolnik z mlg starejši od 70(?)let bi moral imeti opravljeno celovito geriatrično oceno
- Namen presejalnih orodij za oceno krhkosti selekcija posameznikov, ki bodo deležni celovite geriatrične ocene
- Izbira presejalnega orodja je odvisna od kapacitet za izvajanje celovite geriatrične ocene

38

Reference

1. American Medical Association white paper on elderly health. Report of the council on Scientific Affairs. Arch Intern Med 1990:2459-72.
2. Kumar Pal S, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. Vancer J Clin 2010: 120-32.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J. et al. Frailty in older patient: vidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001: M146-M57.
4. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L. et al. Phenotype of frailty:characterization in the Woman`s health and aging study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006: 262-66.
5. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC. et.al. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. Arch Intern Med 2008: 382-89.
6. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthorn PM. et.al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures and mortality in older man. J Am Griatr Soc 2009: 492-98.
7. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C et al,Lancet 1999:205-6.
8. Rockwood K, Howlet SE, MacKnight C, et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian Study of Health and Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004:1310-17.
9. Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable old people in the community. J Am Geriatr Soc 2001: 1691-9.
10. http://www.siog.org/images/SIOG_documents/cga_practice_guideline_wildiers_jul2011.pdf
11. Hamaker ME, Vos AG, deRooij et al. The value of geriatric assessment in predicting treatment tolerance and all cause mortality in olser patients with canceer. The Oncologist 2012:doi: 10.1634/theoncologist.2012-0186
12. Hamaker ME, Jonker JM, deRooij SE et al. Frailty screening method for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. TheLancet oncology 2012: e437-e44.

39

Medsebojno delovanje zdravil pri starejših onkoloških bolnikih

asist. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

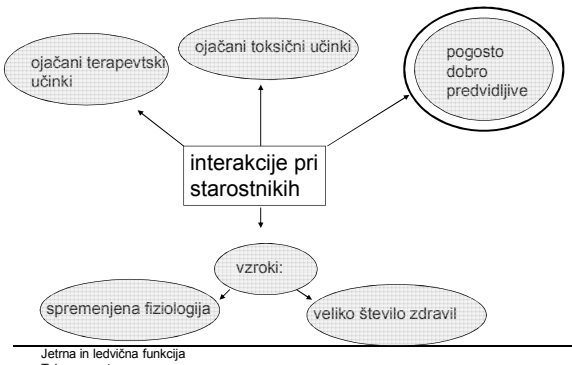
Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Interakcije

Nevarnosti za interakcije pri starejših onkoloških bolnikih:

- Med samimi onkološkimi zdravili,
- Med onkološkimi zdravili in podporno terapijo,
- Druga pogosto predpisana zdravila pri starejših,
- Samozdravljenje (OTC, CAM)

Značilnosti interakcij pri starejših



Jetrna in ledvična funkcija
Telesna sestava
Oslabelo srce, dovzetnost CNS

Spremenjena fiziologija starostnikov 1

iz 1500 mL/min pade na 1000 po letu 75

- Zmanjšana masa jeter →
- Zmanjšan pretok krvi skozi jetra →
- Zmanjšan pretok skozi ledvice →

Zmanjšan očistek zdravil

- Manj albuminov → Manjša vezava, Večja prosta frakcija, večji farmakološki učinek
- Manj ECT → Manjši porazdelitveni volumen Za hidrofilne učinkovine
- Več maščob → Večji porazdelitveni volumen Za lipofilne učinkovine

Zoli et al. Age and ageing 1999;28:29-33.

30 najpogosteje predpisanih učinkovin starostnikom

mesto	Učinkovine	Število receptov
1	acetilsalicilna kislina	300.644
2	enalapril	189.111
3	diklofenak	188.788
4	paracetamol	168.887
5	omeprazol	152.414
6	simvastatin	135.151
7	furosemid	130.732
8	ramipril	127.295
9	atorvastatin	123.623
10	indapamid	122.382
11	bisoprolol	121.178
12	zolpidem	119.770
13	amlodipin	112.951
14	perindopril	108.096
15	tramadol, kombinacije	103.406
16	karvedilol	95.632
17	bromazepam	88.870
18	enalapril in diuretiki	87.349
19	varfarin	85.324
20	tramadol	73.405
21	pantoprazol	67.216
22	alprazolam	66.773
23	metformin	65.610
24	metoprolol	64.228
25	doksazosin	61.388
26	amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	59.987
27	natrijev levotiroksinat	59.152
28	metildigoksin	56.187
29	gliceriltrinitrat	55.856
30	tamsulozin	53.490
	s k u p a j	6.541.823

podatki za leto 2008, vir: ZZZS, razvrstitev po ATC

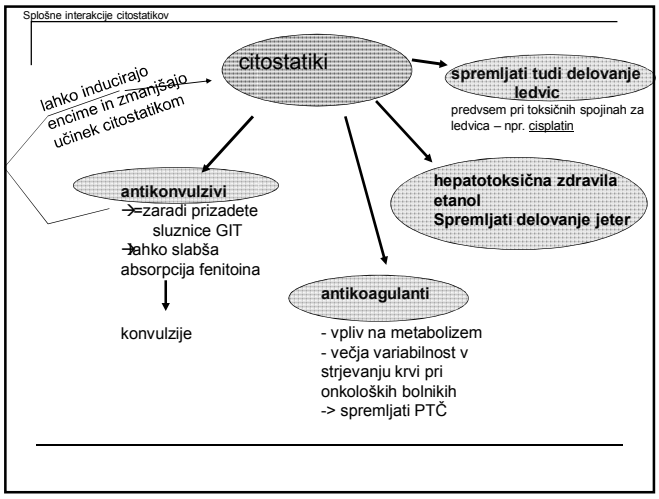
Predvidevanje interakcij

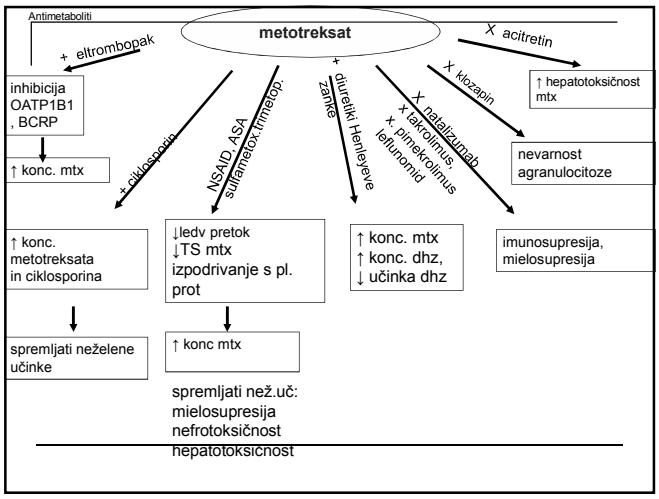
→ Poznavanje močnih inhibitorjev CYP450:
-azolski antimikotiki, kloarmfenikol
-makrolidni antibiotiki,
-HIV proteazni inhibitorji, imatinib
-sok grenivke
-fluoksetin, paroksetin, sertralin, bupropion, terbinafin,gemfibrozil

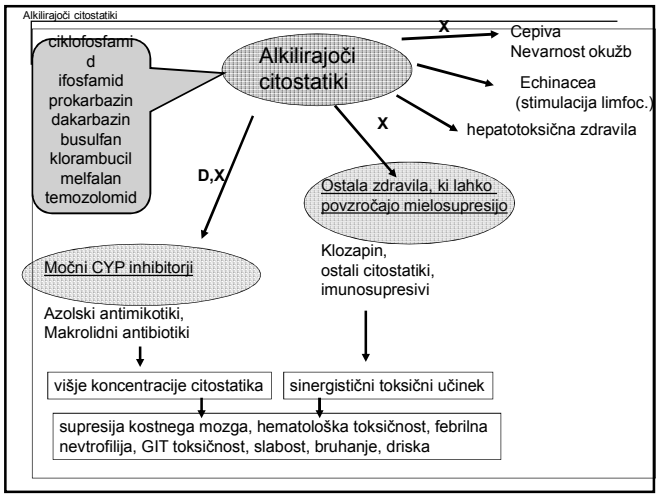
→ Poznavanje močnih induktorjev:
-barbiturati, karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževka

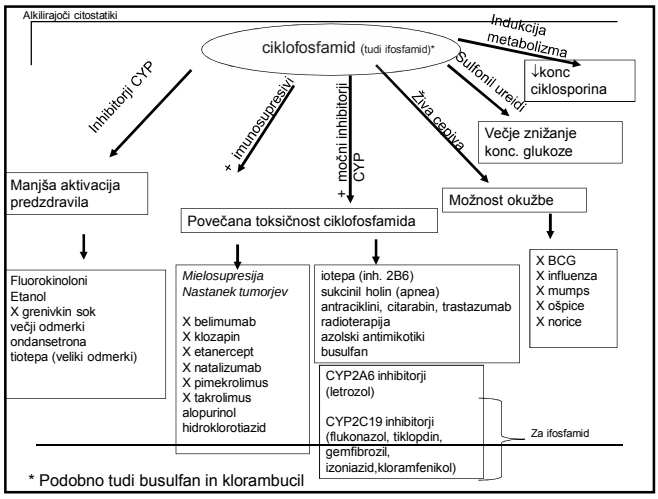
→ Povzeteki temeljnih značilnosti zdravil (SmPC)

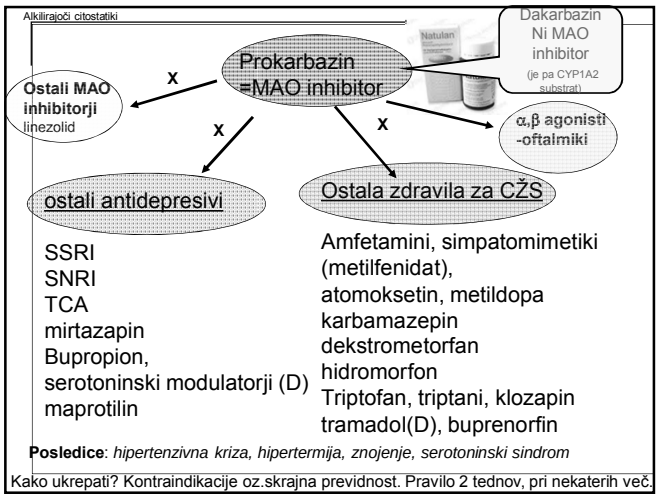
→ Uporaba spletnih podatkovnih baz:
-www.drugs.com → interactions checker
-Lexi comp online: www.lexi.com: stopnje X, D, C, B, A
-Medicines Complete: Stockley's drug interaction database
-Micromedex

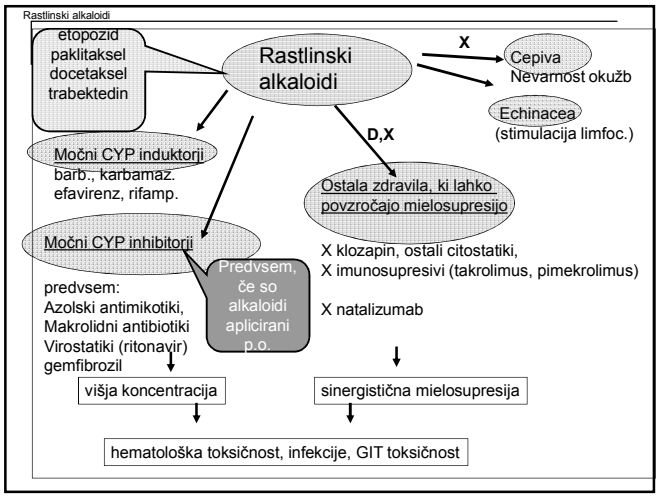

Splošne interakcije citostatikov
citostatiki
lahko inducirajo encime in zmanjšajo učinek citostatikom
spremljati tudi delovanje ledvic
predvsem pri toksičnih spojinah za ledvica – npr. cisplatin
antikonvulzivi
→=zaradi prizadete sluznice GIT
→lahko slabša absorpcija fenitoina
konvulzije
hepatotoksična zdravila
etanol
Spremljati delovanje jeter
antikoagulanti
- vpliv na metabolizem
- večja variabilnost v strjevanju krvi pri onkoloških bolnikih
-> spremljati PTČ

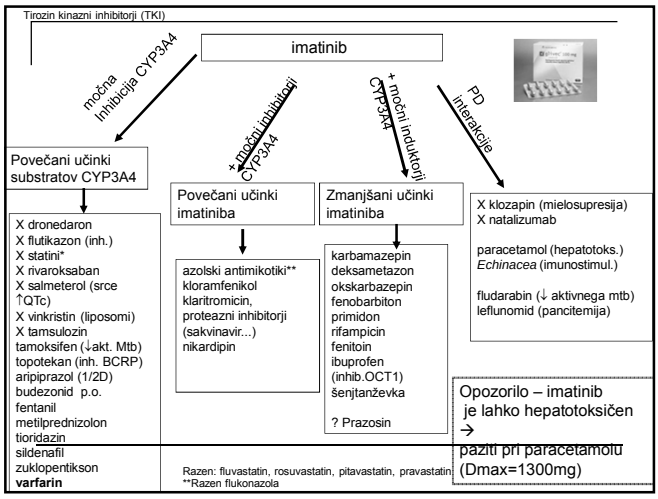

Antimetaboliti
metotreksat
+ eltrombopak
X acitretin
X klozapin
↑ hepatotoksičnost mtx
inhibicija OATP1B1 , BCRP
↑ konc. mtx
+ ciklosporin
NSAID, ASA sulfametoz.trimetop.
+ diuretiki Henleyeve zanke
X natalizumab
X takrolimus, X pimekrolimus, leflunomid
nevarnost agranulocitoze
↑ konc. metotreksata in ciklosporina
↓ledv pretok
↓TS mtx
izpodrivanje s pl. prot
↑ konc. mtx
↑ konc. dhz,
↓ učinka dhz
imunosupresija, mielosupresija
spremljati neželene učinke
↑ konc mtx
spremljati než.uč:
mielosupresija
nefrotoksičnost
hepatotoksičnost

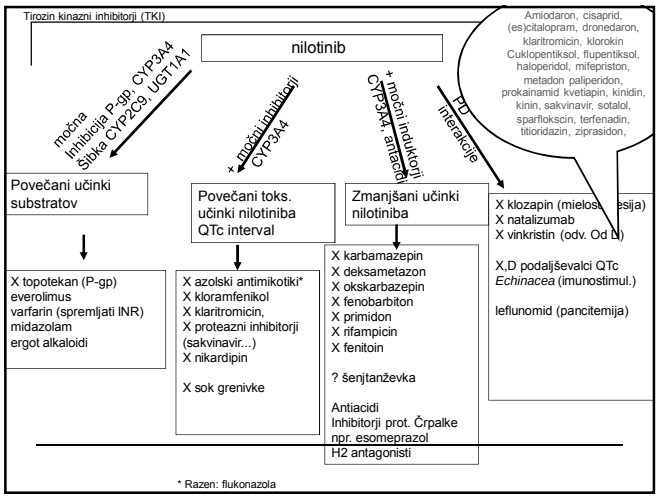

Alkilirajoči citostatiki
ciklofosfamid
ifosfamid
prokarbazin
dakarbazin
busulfan
klorambucil
melfalan
temozolomid
Alkilirajoči citostatiki
X
Cepiva
Nevarnost okužb
Echinacea
(stimulacija limfoc.)
X
hepatotoksična zdravila
D,X
Ostala zdravila, ki lahko povzročajo mielosupresijo
Močni CYP inhibitorji
Azolski antimikotiki,
Makrolidni antibiotiki
Klozapin,
ostali citostatiki,
imunosupresivi
višje koncentracije citostatika
sinergistični toksični učinek
supresija kostnega mozga, hematološka toksičnost, febrilna nevtrofilija, GIT toksičnost, slabost, bruhanje, driska

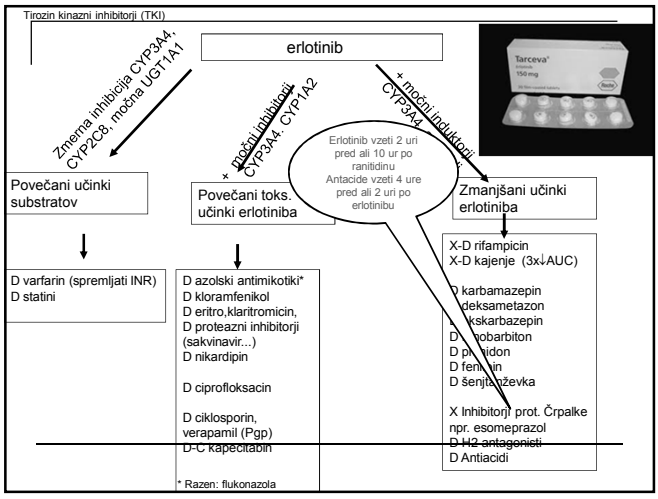

Alkilirajoči citostatiki
ciklofosfamid (tudi ifosfamid)*
Indukcija metabolizma
↓konc ciklosporina
Sulfonil uraidi
Večje znižanje konc. glukoze
Živa cepiva
Možnost okužbe
X BCG
X influenza
X mumps
X ošpice
X norice
Inhibitorji CYP
+ imunosupresivi
+ močni inhibitorji CYP
Manjša aktivacija predzdravila
Fluorokinoloni
Etanol
X grenivkin sok
večji odmerki
ondansetrona
tiotepa (veliki odmerki)
Povečana toksičnost ciklofosfamida
Mielosupresija
Nastanek tumorjev
X belimumab
X klozapin
X etanercept
X natalizumab
X pimekrolimus
X takrolimus
alopurinol
hidroklorotiazid
iotepa (inh. 2B6)
sukcinil holin (apnea)
antraciklini, citarabin, trastazumab
radioterapija
azolski antimikotiki
busulfan
CYP2A6 inhibitorji
(letrozol)
CYP2C19 inhibitorji
(flukonazol, tiklopdin, gemfibrozil, izoniazid,kloramfenikol)
Za ifosfamid
* Podobno tudi busulfan in klorambucil


Alkilirajoči citostatiki
Dakarbazin
Ni MAO inhibitor
(je pa CYP1A2 substrat)
Prokarbazin
=MAO inhibitor
Ostali MAO inhibitorji
linezolid
α,β agonisti
-oftalmiki
X
ostali antidepresivi
Ostala zdravila za CŽS
SSRI
SNRI
TCA
mirtazapin
Bupropion,
serotoninski modulatorji (D)
maprotilin
Amfetamini, simpatomimetiki (metilfenidat),
atomoksetin, metildopa
karbamazepin
dekstrometorfan
hidromorfon
Triptofan, triptani, klozapin
tramadol(D), buprenorfin
Posledice: hipertenzivna kriza, hipertermija, znojenje, serotoninski sindrom
Kako ukrepati? Kontraindikacije oz.skrajna previdnost. Pravilo 2 tednov, pri nekaterih več.


Rastlinski alkaloidi
etopozid
paklitaksel
docetaksel
trabektedin
Rastlinski alkaloidi
X
Cepiva
Nevarnost okužb
Echinacea
(stimulacija limfoc.)
D,X
Močni CYP induktorji
barb., karbamaz.
efavirenz, rifamp.
Ostala zdravila, ki lahko povzročajo mielosupresijo
X klozapin, ostali citostatiki,
X imunosupresivi (takrolimus, pimekrolimus)
X natalizumab
Močni CYP inhibitorji
Predvsem, če so alkaloidi aplicirani p.o.
predvsem:
Azolski antimikotiki,
Makrolidni antibiotiki
Virostatiki (ritonavir)
gemfibrozil
višja koncentracija
sinergistična mielosupresija
hematološka toksičnost, infekcije, GIT toksičnost


Tirozin kinazni inhibitorji (TKI)
imatinib
močna Inhibicija CYP3A4
+ močni inhibitorji CYP3A4
+ močni induktorji CYP3A4
PD interakcije
Povečani učinki substratov CYP3A4
Povečani učinki imatiniba
Zmanjšani učinki imatiniba
X dronedaron
X flutikazon (inh.)
X statini*
X rivaroksaban
X salmeterol (srce ↑QTc)
X vinkristin (liposomi)
X tamsulozin
tamoksifen (↓akt. Mtb)
topotekan (inh. BCRP)
aripiprazol (1/2D)
budezonid p.o.
fentanil
metilprednizolon
tioridazin
sildenafil
zuklopentikson
varfarin
azolski antimikotiki**
kloramfenikol
klaritromicin,
proteazni inhibitorji (sakvinavir...)
nikardipin
karbamazepin
deksametazon
okskarbazepin
fenobarbiton
primidon
rifampicin
fenitoin
ibuprofen (inhib.OCT1)
šenjtanževka
? Prazosin
X klozapin (mielosupresija)
X natalizumab
paracetamol (hepatotoks.)
Echinacea (imunostimul.)
fludarabin (↓ aktivnega mtb)
leflunomid (pancitemija)
Opozorilo – imatinib je lahko hepatotoksičen →
paziti pri paracetamolu (Dmax=1300mg)
Razen: fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin
**Razen flukonazola


Tirozin kinazni inhibitorji (TKI)
nilotinib
močna Inhibicija P-gp, CYP3A4 Šibka CYP2C9, UGT1A1
+ močni inhibitorji CYP3A4
+ močni induktorji CYP3A4, antacidi
PD interakcije
Amiodaron, cisaprid, (es)citalopram, dronedaron, klaritromicin, klorokin Cuklopentiksol, flupentiksol, haloperidol, mifepriston, metadon paliperidon, prokainamid kvetiapin, kinidin, kinin, sakvinavir, sotalol, sparfloksacin, terfenadin, titioridazin, ziprasidon,
Povečani učinki substratov
Povečani toks. učinki nilotiniba QTc interval
Zmanjšani učinki nilotiniba
X topotekan (P-gp)
everolimus
varfarin (spremljati INR)
midazolam
ergot alkaloidi
X azolski antimikotiki*
X kloramfenikol
X klaritromicin,
X proteazni inhibitorji (sakvinavir...)
X nikardipin
X sok grenivke
X karbamazepin
X deksametazon
X okskarbazepin
X fenobarbiton
X primidon
X rifampicin
X fenitoin
? šenjtanževka
Antiacidi
Inhibitorji prot. Črpalke npr. esomeprazol
H2 antagonisti
X klozapin (mielosupresija)
X natalizumab
X vinkristin (odv. Od D)
X,D podaljševalci QTc
Echinacea (imunostimul.)
leflunomid (pancitemija)
* Razen: flukonazola


Tirozin kinazni inhibitorji (TKI)
erlotinib
Tarceva
Zmerna inhibicija CYP3A4, CYP2C8, močna UGT1A1
močni inhibitorji CYP3A4, CYP1A2
+ močni induktorji CYP3A4
Erlotinib vzeti 2 uri pred ali 10 ur po ranitidinu
Antacide vzeti 4 ure pred ali 2 uri po erlotinibu
Povečani učinki substratov
Povečani toks. učinki erlotiniba
Zmanjšani učinki erlotiniba
D varfarin (spremljati INR)
D statini
D azolski antimikotiki*
D kloramfenikol
D eritro,klaritromicin,
D proteazni inhibitorji (sakvinavir...)
D nikardipin
D ciprofloksacin
D ciklosporin, verapamil (Pgp)
D-C kapecitabin
X-D rifampicin
X-D kajenje (3x↓AUC)
D karbamazepin
D deksametazon
D okskarbazepin
D fenobarbiton
D primidon
D fenitoin
D šenjtanževka
X Inhibitorji prot. Črpalke npr. esomeprazol
D H2 antagonisti
D Antiacidi
* Razen: flukonazola

Tirozin kinazni inhibitorji (TKI)

gefitinib

Zmerna inhibicija BCRP, Metaboličnih encimov

+ močni inhibitorji CYP 2D6

+ močni inhibitorji CYP3A4

+ močni induktorji CYP3A4

Povečani učinki substratov

topotekan
varfarin (spremljati INR)

vinorelbin
(neutropenija)

Povečani toks. učinki gefitiniba

paroksetin
kinidin
tioridazin
terbinafin
bupropion
kokain
levomepromazin

azolski antimikotiki*
kloramfenikol
eritro,klaritromicin,
proteazni inhibitorji
(sakvinavir...)
nikardipin

ciprofloksacin

Zmanjšani učinki gefitiniba

X rifampicin
X karbamazepin
X deksametazon
X okskarbazepin
X fenobarbiton
X primidon
X fenitoin
X šentjanževka

antiacidi, H2 antag. Inh.
Prot črpalke

Rastlinski alkaloidi

Etopozid

D Ciklosporin

→=inhibitor metabolizma

za 80% višje konc. etopozida

D inhibitorji fosfataz

npr. levamizol

Rastlinski alkaloidi

paklitaksel

D doksorubicin

→paklitaksel mu inhibira izločanje, zato se ga aplicira[1] 24h ZA doksorubicinom

inhibitorji CYP2C8

→inhibicija metabolizma paklitaksela

D cisplatin

pomembna je sekvenca!
pomembna je sekvenca!

ta kombinacija vodi lahko tudi v nefrotoksičnost pri ginekol.bolnikih

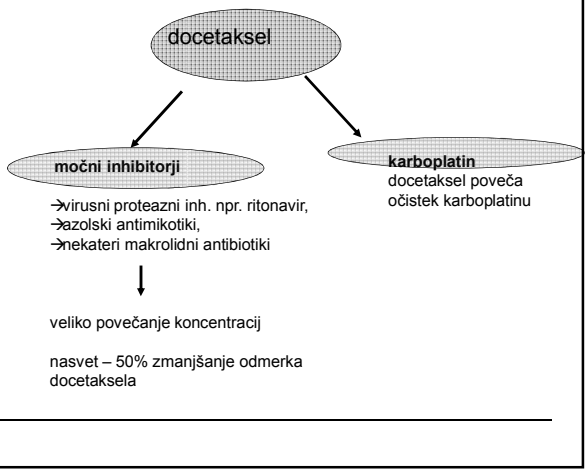
20% ↓ AUC paklitaksela

večja mielosupresija

Zato je važno, da ga apliciramo PRED cisplatinom

[1]SmPC Paclitaxel

Rastlinski alkaloidi

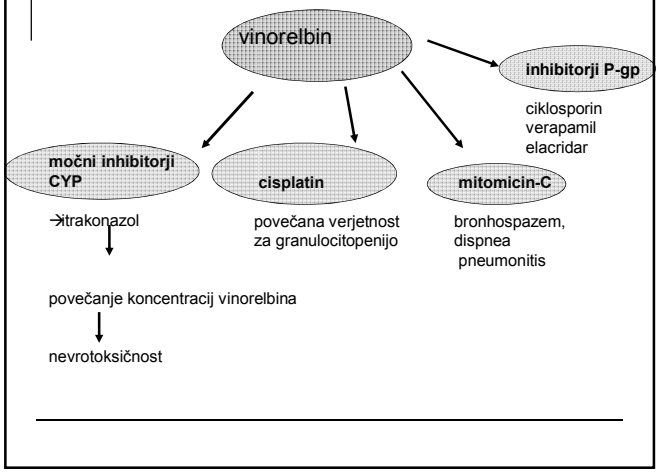


→virusni proteazni inh. npr. ritonavir,
→azolski antimikotiki,
→nekateri makrolidni antibiotiki

veliko povečanje koncentracij

nasvet – 50% zmanjšanje odmerka docetaksela

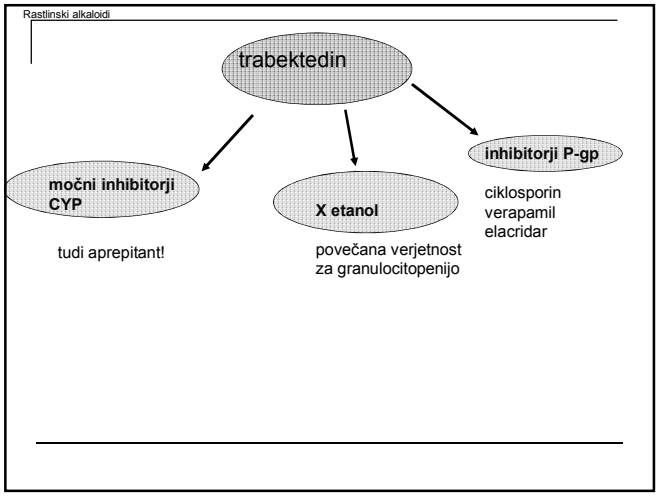
Rastlinski alkaloidi



povečanje koncentracij vinorelbina

nevrotoksičnost

Rastlinski alkaloidi



Citotoksični antibiotiki

doksorubicin [1]

D CYP interakcije

→močni inhibitorji vodijo v večje neželene učinke
→močni induktorji v izgubo učinka

kardiotoksičnost se ojača

-mitomicin C
-dakarbazin
-ciklofosfamid [2]
-z drugimi antraciklini
-trastazumab [3] ob in po doksorubicinu
-ob predhodnem/sočasnem obsevanju

D paklitaksel [4]

zmanjša eliminacijo doksorubicina

sočasna terapija
nevarnost kardiotoksičnosti
nevtropenije
stomatitisa

- ojačana toksičnost

radioterapije
-6-merkapto purina
-ostalih mielosupresivnih a imunosupresivnih zdravil
zdravil (takrolimus, natalizumab, klozapin)

[1] podobno velja za idarubicin in epirubicin

[2] tudi druge toksičnosti ciklofosfamida se ojačijo, npr. hemoragični cistitis

[3] razpolovna doba 28 dni!

[4] pri epirubicinu zmanjša eliminacijo tudi docetaksel

Citotoksični antibiotiki

bleomicin

pulmonalna toksičnost

-gemcitabin → fibroza
-X brentuksimab
-cisplatin – lahko smrtno
-s kisikom povzročena toksičnost (anestezija – se ne sme uporabiti čisti O_2, potapljanje)
- povečana toksičnost ob obsevanju

Vinka alkaloidi

Sindrom podoben Ranyoudovemu:
- ishemija perifernih delov telesa → lahko nekroza prstov, nosu

- ojačana toksičnost

-cisplatin zaradi poškodbe ledvic zmanjša očistek bleomicina
-ciklosporin, takrolimus
→ čezmerna imunosupresija z nevarnostjo limfoproliferacije

Ostali citostatiki

Cisplatin

nefrotoksičnost

→ lahko zmanjša izločanje MTX

Topotekan → hematološka toksičnost

zaradi poslabšanja funkcije ledvic zaradi cisplatina pride do zmanjšanega očistka topotekana.

Ukrep: cisplatin aplicirati po sekvenci topotekana

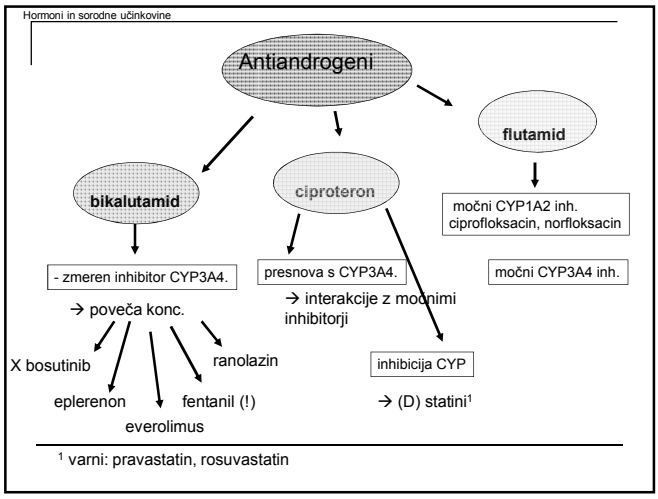
taksani

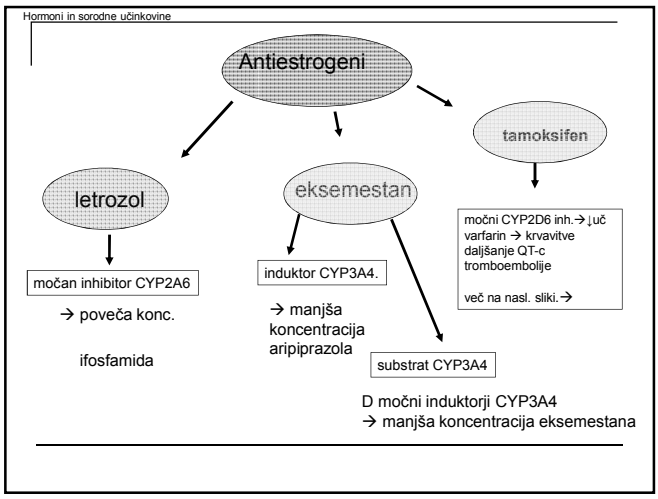
taksanom cisplatin ↓očistek → mielosupresija)

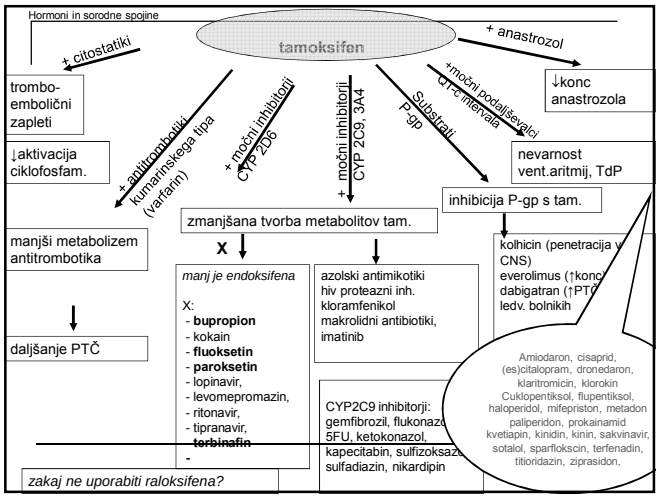
Ukrep:
Docetaksel, paclitaksel (dajati PRED cisplatinom)

Toda:
pri rezistenci na cisplatin, lahko dosežemo odziv ravno s paclitakselom[1]

[1] Stordal et al. "A systematic review of platinum and taxane resistance from bench to clinic: an inverse relationship". Cancer Treat 2007 Rev. 33 (8): 688–703


Hormoni in sorodne učinkovine
Antiandrogeni
flutamid
bikalutamid
ciproteron
močni CYP1A2 inh.
ciprofloksacin, norfloksacin
- zmeren inhibitor CYP3A4.
presnova s CYP3A4.
močni CYP3A4 inh.
→ poveča konc.
→ interakcije z močnimi inhibitorji
X bosutinib
ranolazin
inhibicija CYP
eplerenon
fentanil (!)
→ (D) statini1
everolimus
1 varni: pravastatin, rosuvastatin


Hormoni in sorodne učinkovine
Antiestrogeni
tamoksifen
letrozol
eksemestan
močni CYP2D6 inh.→↓uč varfarin → krvavitve
daljšanje QT-c
tromboembolije
več na nasl. sliki.→
močan inhibitor CYP2A6
induktor CYP3A4.
→ poveča konc.
→ manjša koncentracija aripiprazola
ifosfamida
substrat CYP3A4
D močni induktorji CYP3A4
→ manjša koncentracija eksemestana


Hormoni in sorodne spojine
tamoksifen
+ citostatiki
+ anastrozol
trombo-embolični zapleti
↓konc anastrozola
+ močni podaljševalci QT-c intervala
+ antitrombotiki kumarinskega tipa (varfarin)
+ močni inhibitorji CYP 2D6
+ močni inhibitorji CYP 2C9, 3A4
Substrati P-gp
nevarnost vent.aritmij, TdP
↓aktivacija ciklofosfam.
inhibicija P-gp s tam.
zmanjšana tvorba metabolitov tam.
manjši metabolizem antitrombotika
x
manj je endoksifena
X:
- bupropion
- kokain
- fluoksetin
- paroksetin
- lopinavir,
- levomepromazin,
- ritonavir,
- tipranavir,
- terbinafin
-
azolski antimikotiki
hiv proteazni inh.
kloramfenikol
makrolidni antibiotiki,
imatinib
kolhicin (penetracija v CNS)
everolimus (↑konc
dabigatran (↑PTČ
ledv. bolnikih
daljšanje PTČ
CYP2C9 inhibitorji:
gemfibrozil, flukonazo
5FU, ketokonazol,
kapecitabin, sulfizoksaz
sulfadiazin, nikardipin
Amiodaron, cisaprid, (es)citalopram, dronedaron, klaritromicin, klorokin Cuklopentiksol, flupentiksol, haloperidol, mifepriston, metadon paliperidon, prokainamid kvetiapin, kinidin, kinin, sakvinavir, sotalol, sparfloksčin, terfenadin, titoridazin, ziprasidon,
zakaj ne uporabiti raloksifena?

Monoklonska protitelesa (Mab-i)

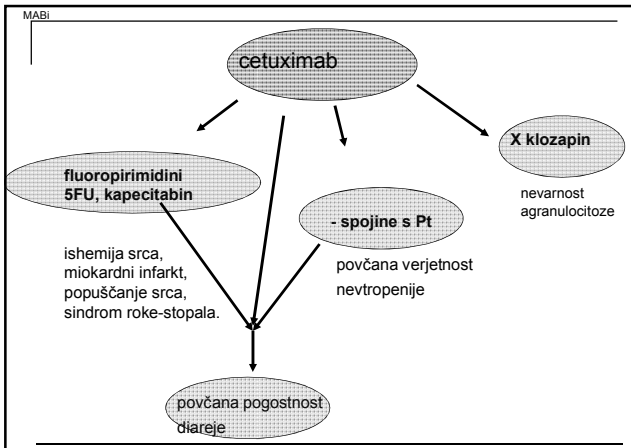
- Večinoma ne povzročajo sprememb metabolizma ali očistka majhnih molekul
- Izjema:
  Tocilizumab poveča ekspresijo CYP
- Sicer pa lahko modulacija imunskega sistema z MABi indirektno spremeni očistek nekaterih zdravil prek zmanjšanja nekatabolič nih encimskih poti izločanja

Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011 Feb 10;51:359-72.

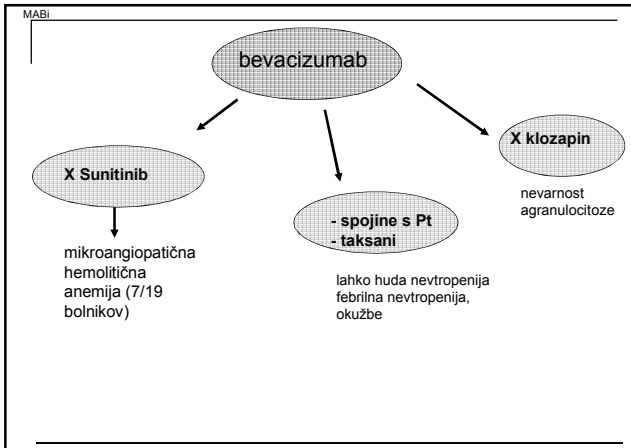
Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions.

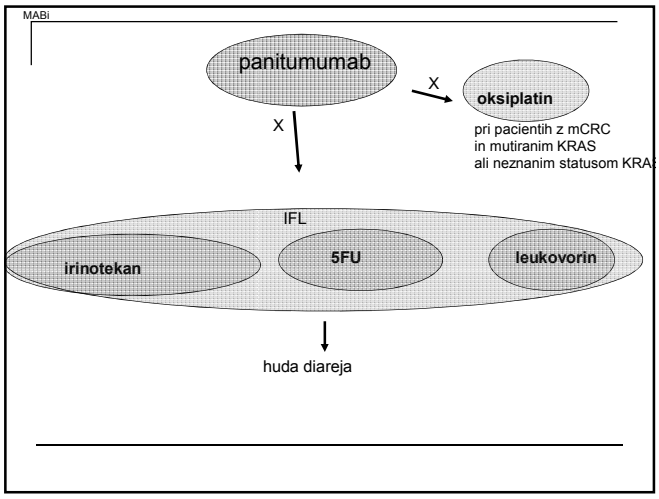
Zhou H, Mascelli MA.
Centocor Research & Development, Inc., Malvern, Pennsylvania 19355, USA. hzhou2@its.jnj.com

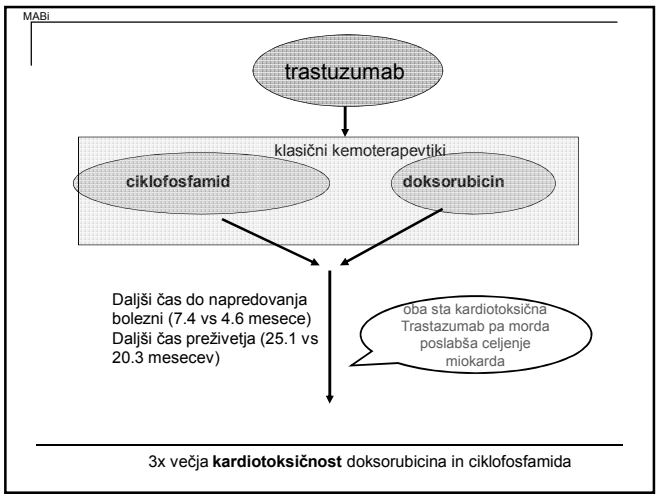
MABi

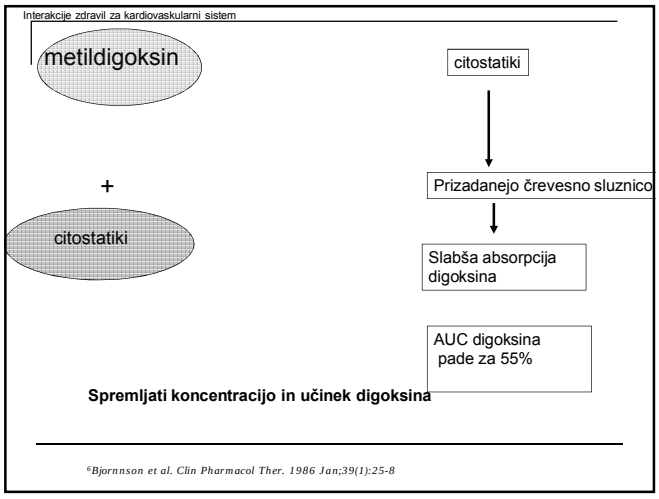


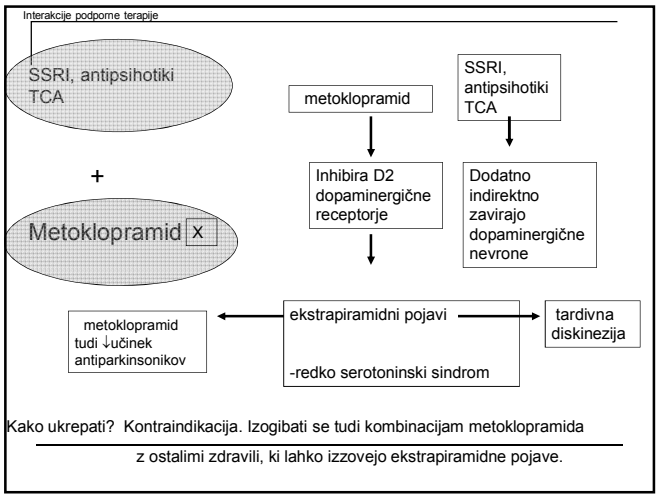
MABi




MABi
panitumumab
X
oksiplatin
pri pacientih z mCRC
in mutiranim KRAS
ali neznanim statusom KRAS
X
IFL
irinotekan
5FU
leukovorin
huda diareja


MABi
trastuzumab
klasični kemoterapevtiki
ciklofosfamid
doksorubicin
Daljši čas do napredovanja bolezni (7.4 vs 4.6 mesece)
Daljši čas preživetja (25.1 vs 20.3 mesecev)
oba sta kardiotoksična
Trastazumab pa morda poslabša celjenje miokarda
3x večja **kardiotoksičnost** doksorubicina in ciklofosfamida


Interakcije zdravil za kardiovaskularni sistem
metildigoksin
+
citostatiki
citostatiki
Prizadanejo črevesno sluznico
Slabša absorpcija digoksina
AUC digoksina pade za 55%
Spremljati koncentracijo in učinek digoksina
[6]Bjornnson et al. Clin Pharmacol Ther. 1986 Jan;39(1):25-8



Povzetek

- hematološka toksičnost zaradi farmakokinetičnih ali farmakodinamskih interakcij
- kardiotoksičnost
- nefrotoksičnost
- interakcije z močnimi inhibitorji, induktorji CYP

Hvala za pozornost!

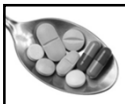
Nevarnosti polifarmacije pri starostniku

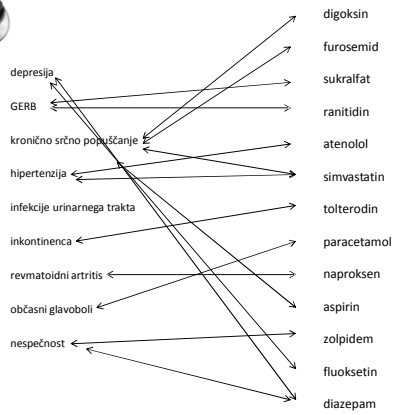
Andreja Eberl, mag. farm. spec.

Monika Sonc, mag. farm. spec.

Primer

- 79-letna bolnica
- številna obolenja
- "živčna razvalina„
  - depresija
  - GERB
  - kronično srčno popuščanje
  - hipertenzija
  - infekcije urinarnega trakta
  - inkontinenca
  - revmatoidni artritis
  - občasni glavoboli
  - nespečnost





Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis

Aspirin
[C] FLUoxetine (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
[C] Furosemide (Loop Diuretics)
[D] Naproxen (NSAID (Nonselective))
Atenolol
[C] Digoxin (Cardiac Glycosides)
[C] Furosemide (Antihypertensives)
[C] Furosemide (Hypotensive Agents)
[C] Naproxen (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents)
Diazepam
[B] Digoxin (Cardiac Glycosides)
[C] FLUoxetine (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
[D] Zolpidem (Zolpidem)
Digoxin
[C] Atenolol (Beta-Blockers)
[B] Diazepam (Benzodiazepines)
[C] Furosemide (Loop Diuretics)
[C] Naproxen (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents)
[D] Sucralfate (Sucralfate)
FLUoxetine
[C] Aspirin (Aspirin)
[C] Diazepam (Benzodiazepines (metabolized by oxidation))
[D] Naproxen (NSAID (Nonselective))
[D] Tolterodine (CYP2D6 Substrates)
[C] Zolpidem (CNS Depressants)

Furosemide
[C] Aspirin (Salicylates)
[C] Atenolol (Antihypertensives)
[C] Atenolol (Hypotensive Agents)
[C] Digoxin (Cardiac Glycosides)
[D] Naproxen (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents)
[D] Sucralfate (Sucralfate)
Naproxen
[D] Aspirin (Salicylates)
[C] Atenolol (Beta-Blockers)
[C] Digoxin (Digoxin)
[D] FLUoxetine (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
[D] Furosemide (Loop Diuretics)
Paracetamol (INT) (Acetaminophen)
No interactions identified with others in the selection list.
Ranitidine
No interactions identified with others in the selection list.
Simvastatin
No interactions identified with others in the selection list.
Sucralfate
[D] Digoxin (Digoxin)
[D] Furosemide (Furosemide)
Tolterodine
[D] FLUoxetine (CYP2D6 Inhibitors (Strong))
Zolpidem
[D] Diazepam (CNS Depressants)
[C] FLUoxetine (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

Drug-Drug Interactions (19)

Drugs:	Severity:	Documents
ASPIRIN [Systemic] -- FLUOXETINE HYDROCHLORIDE [Systemic] [Fluoxetine (Fluoxetine Hydrochloride)]	Major	Good
ASPIRIN [Systemic] -- NAPROXEN [Systemic]	Major	Fair
DIAZEPAM [Systemic] -- NAPROXEN [Systemic]	Major	Fair
DIAZEPAM [Systemic] -- ZOLPIDEM TARTRATE [Systemic] [Zolpidem]	Major	Fair
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE [Systemic] [Fluoxetine (Fluoxetine Hydrochloride)] -- NAPROXEN [Systemic]	Major	Good
ASPIRIN [Systemic] -- FUROSEMIDE [Systemic]	Moderate	Good
ATENOLOL [Systemic] -- DIGOXIN [Systemic]	Moderate	Good
ATENOLOL [Systemic] -- NAPROXEN [Systemic]	Moderate	Good
DIAZEPAM [Systemic] -- DIGOXIN [Systemic]	Moderate	Fair
DIGOXIN [Systemic] -- FLUOXETINE HYDROCHLORIDE [Systemic] [Fluoxetine (Fluoxetine Hydrochloride)]	Moderate	Good
DIGOXIN [Systemic] -- FUROSEMIDE [Systemic]	Moderate	Good
DIGOXIN [Systemic] -- SIMVASTATIN [Systemic]	Moderate	Good
DIGOXIN [Oral (systemic)] -- SUCRALFATE [Systemic]	Moderate	Good
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE [Systemic] [Fluoxetine (Fluoxetine Hydrochloride)] -- ZOLPIDEM TARTRATE [Systemic] [Zolpidem]	Moderate	Fair
FUROSEMIDE [Systemic] -- NAPROXEN [Systemic]	Moderate	Good
FUROSEMIDE [Systemic] -- SUCRALFATE [Systemic]	Moderate	Fair

Micromedex® 2.0

Drug Information Online Drugs.com

atenolol ↔ naproxen
Applies to: atenolol, naproxen

atenolol ↔ digoxin
Applies to: atenolol, digoxin

atenolol ↔ tolterodine
Applies to: atenolol, tolterodine

atenolol ↔ zolpidem
Applies to: atenolol, zolpidem

atenolol ↔ furosemide
Applies to: atenolol, furosemide

atenolol ↔ diazepam
Applies to: atenolol, diazepam

aspirin ↔ digoxin
Applies to: aspirin, digoxin

aspirin ↔ fluoxetine
Applies to: aspirin, fluoxetine

digoxin ↔ sucralfate
Applies to: digoxin, sucralfate

diazepam ↔ digoxin
Applies to: diazepam, digoxin

diazepam ↔ fluoxetine
Applies to: diazepam, fluoxetine

diazepam ↔ zolpidem
Applies to: diazepam, zolpidem

fluoxetine ↔ zolpidem
Applies to: fluoxetine, zolpidem

furosemide ↔ diazepam
Applies to: furosemide, diazepam

furosemide ↔ digoxin
Applies to: furosemide, digoxin

furosemide ↔ sucralfate
Applies to: furosemide, sucralfate

furosemide ↔ zolpidem
Applies to: furosemide, zolpidem

furosemide ↔ fluoxetine
Applies to: furosemide, fluoxetine

naproxen ↔ fluoxetine
Applies to: naproxen, fluoxetine

naproxen ↔ furosemide
Applies to: naproxen, furosemide

naproxen ↔ digoxin
Applies to: naproxen, digoxin

naproxen ↔ ranitidine
Applies to: naproxen, ranitidine

acetaminophen ↔ tolterodine
Applies to: Paracetamol (acetaminophen), tolterodine

fluoxetine ↔ tolterodine
Applies to: fluoxetine, tolterodine

furosemide ↔ aspirin
Applies to: furosemide, aspirin

digoxin ↔ fluoxetine
Applies to: digoxin, fluoxetine

atenolol ↔ sucralfate
Applies to: atenolol, sucralfate

naproxen ↔ sucralfate
Applies to: naproxen, sucralfate

digoxin ↔ tolterodine
Applies to: digoxin, tolterodine

atenolol ↔ aspirin
Applies to: atenolol, aspirin

ranitidine ↔ acetaminophen
Applies to: ranitidine, Paracetamol (acetaminophen)

Medsebojno delovanje zdravil 1

atenolol ↔naproksen:

?: NSAR → ↓antihipertenzivni učinek antagonistov receptorja β
ukrep: pogostejše meritve RR pri spremembah odmerjanja, ukinitvah, uvedbah

fluoksetin ↔naproksen, aspirin:

?: SSRI →↑ možnost za krvavitve GIT
ukrep: pozor ob pojavu simptomov

sukralfat ↔furosemid, digoksin:

?: sukralfat → ↓ absorpcija
ukrep: 2 uri razmika / inhibitor protonske črpalke

Medsebojno delovanje zdravil 2

zolpidem↔atenolol, furosemid:

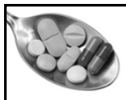
?: aditivni hipotenzivni učinek
ukrep: opozoriti bolnika

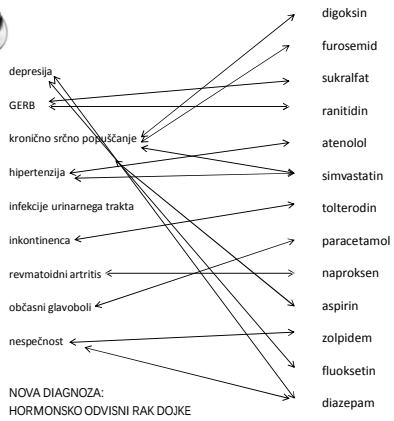
zolpidem ↔diazepam, fluoksetin:

ukrep: odsvetovati kombinacijo

naproksen ↔aspirin:

?: dobrobit aspirina?
ukrep: diklofenak?





FLUOXETINE HYDROCHLORIDE [Systemic] [Fluoxetine (Fluoxetine Hydrochloride)] -- TAMOXIFEN CITRATE [Systemic]

Major

Fair

Concurrent use of FLUOXETINE and TAMOXIFEN may result in decreased plasma concentrations of the active metabolites of tamoxifen.

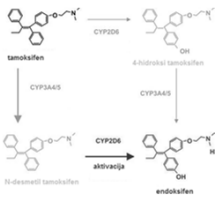
Tamoxifen
[C] Digoxin (P-glycoprotein/ABCB1 Substrates)
[B] FLUoxetine (QTc-Prolonging Agents (Indeterminate Risk and Risk Modifying))
[C] Ranitidine (P-glycoprotein/ABCB1 Substrates)

fluoxetine ↔ tamoxifen
Applies to: fluoxetine, tamoxifen

Medsebojno delovanje zdravil 3

fluoksetin ↔tamoksifen: endoksifen

SSRI (inh. CYP2D6) → manjša učinkovitost tamoksifena



- Zmanjšana ledvična/jetrna funkcija?
- Komplianca?
- Komplementarno zdravljenje (čaji, zdravilna zelišča, …)?

Beers criteria

- American geriatric society: Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults
- pogosto uporabljena zdravila, ki se jim bi bilo smiselno izogniti pri starejših

PIM list (with some selective caveats)

Organ System or TC or Drug	Rationale	Recommend.	Quality of Evidence	Strength of Recommend.
Benzodiazepines Short and long acting	Risk cognitive effects and injury (fall/MVA); rare use appropriate eg benzo withdrawal	Avoid for treatment of insomnia, agitation, or delirium	High	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; risk of thrombotic events and death	Avoid	Moderate	Strong
Metclopramide	EPS and TD	Avoid, unless gastroparesis	Moderate	Strong
Non-COX NSAIDs, oral	GI bleeding; Protection w/ PPIs or misoprostol	Avoid chronic use	Moderate	Strong

http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2012

Primeri neustrezne rabe zdravil

- z zdravili povezane težave pri starostnikih:
  - nepotrebna zdravila
  - kontraindicirana zdravila
  - prevelik ali premajhen odmerek zdravila
  - neželeni učinki/medsebojno delovanje
  - ne-adherenca

Onkološki bolniki

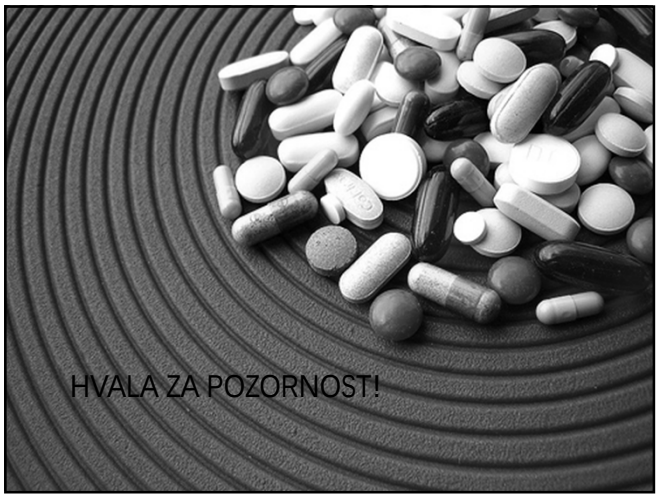
- diagnoza rak → ↓pričakovana življenjska doba
- običajno večtirno zdravljenje
  (protitumorska zdravila + podporna terapija)
- sočasne bolezni
- OTC, CAM
- več zdravnikov, več lekarn

Priporočila pri polifarmaciji

- rutinski pregled farmakoterapije, vključno z OTC in CAM pred uvedbo
- posvetovanje z družinskimi člani, družinskimi zdravniki
- dokumentirati znane interakcije

Priporočila za varno zdravljenje starejših bolnikov z rakom

- Identifikacija potencialno neprimernih zdravil (Beer's criteria) (npr. TCA, dolgo delujoči benzodiazepini, nekateri analgetiki, …)
- Ali bolnik jemlje zdravila, ki pogosto povzročajo NUZ? (varfarin, antiepileptiki, benzodiazepini)
- Katera zdravila uporablja bolnik kot primarno in sekundarno preventivo? → Ali je ta zdravila smiselno jemati pri metastatskem raku? (antihipertenzivi, statini, antitrombotiki)
- Pomoč farmacevtov in družinskih zdravnikov


HVALA ZA POZORNOST!

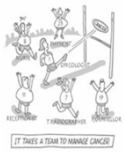
ZDRAVLJENJE RAKA DOJK PRI STAREJŠIH

8. DIO, OIL, 17.11.2012
Urška Bokal, dr.med.
Domen Ribnikar, dr.med.

Uvod 1

- Incidenca raka dojke:
  - med leti 2000-2004 pri ženskah ≥ 70 leti: 100 – 350/100 000
  - narašča v večini evropskih držav[1]
- Smrtnost zaradi raka dojke:
  - v Evropi upada tudi v starostni skupini 70 - 79 let
  - manj kot pri mlajših pacientkah (l. 2007: 96/100 000)[2]
- Relativno preživetje:
  - izničimo vpliv smrtnosti iz drugih razlogov

- Pri odločitvi o načinu zdravljenja je potrebno upoštevati:
  - fiziološko starost (tudi, a ne samo to!)
  - pričakovano preživetje
  - možno tveganje in dobrobiti zdravljenja
  - prenosljivost zdravljenja
  - želje pacientov in možne ovire za zdravljenje



[1]Biganzoli L et al. Lancet Oncol 2012; 13: 148-60
[2]Bosetti et al. The Breast 2012; 21: 77-82

Uvod 2

Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)

- Pomanjkanje randomiziranih prospektivnih raziskav, večinoma retrospektivne analize podskupin
- Evropska priporočila, konsenz strokovnjakov iz področja geriatrije, obnovljena l. 2012[1]
- Pravilna ocena tveganja za smrt zaradi raka dojke ali zaradi pridruženih obolenj omogoča primerno intenzivnost zdravljenja:
  - po podatkih zdravljenje pogosto premalo intenzivno, kar poslabša prognozo
  - Bouchardy et al.: med leti 1989 in 1999 407 pacientk z rakom dojke, stare ≥ 80 let; okrog 50 % obolelih suboptimalno zdravljenih[2]
- "comprehensive geriatric assessment"

[1]Biganzoli L et al. Lancet Oncol 2012; 13: 148-60.
[2]Bouchardy et al. JCO 2012; 21: 3580-87.

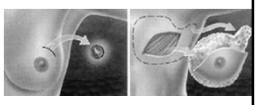
Klinično-patološke razlike pri starejših bolnicah z rakom dojke

Histološki tip tumorja[1,2,3]:
- več mucinoznih, lobularnih rakov
- manj medularnih

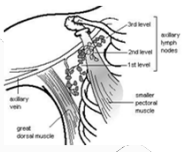
Ugodnejše biološke karakteristike:
- ER/PR +++
- manj p 53 mutiranih tumorjev
- Ki-67 nižji kot pri mlajših
- manj bazalnega podtipa in več luminalnega A podtipa

[1]Li C, et al. Biomarkers Prev. 2006; 15:946-52.
[2]Diab S, et al. J Natl Cancer Inst. 2000; 92:550.
[3]Millikan RC, et al. Breast Cancer Res Treat. Epub ahead of print.

Kirurško zdravljenje - doktrina

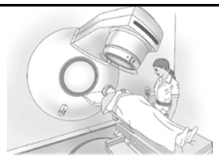


- Enako kirurško zdravljenje kot mlajši:
  - ohranitvena operacija in obsevanje dojke
  - mastektomija z/brez postoperativno obsevanje
- Aksilarne bezgavke:
  - klinično pozitivne: disekcija aksile
  - klinični negativne: biopsija varovalne bezgavke (BVB) in disekcija aksile, če so pozitivne
  - opustitev BVB in disekcije aksile je smiselna v določenih primerih



Biganzoli L et al. Lancet Oncol 2012; 13: 148-60.

Obsevalno zdravljenje



- Po ohranitveni operaciji obsevanje cele dojke z dodatkom na ležišče tumorja:
  - zmanjša tveganje za lokalni recidiv.
  - Clarke et al. metaanaliza (2005): obsevanje po ohranitveni operaciji za 5 % zmanjša smrtnost zaradi raka dojke po 15 letih.
- Po mastektomiji: priporočila enaka kot za mlajše.

Biganzoli L et al. Lancet Oncol 2012; 13: 148-60.

Sistemska terapija

- Določena na podlagi bioloških značilnosti tumorja
- Operabilni rak dojke
  - Neoadjuvantno zdravljenje
  - Adjuvantno zdravljenje
- Metastatski rak dojke

Neoadjuvantno zdravljenje

- ER/PR +, HER-2 – : HT vsaj 4 mes. (AI boljši kot TAM)
- ER/PR +, HER-2 + : HT vsaj 4 mes.?
- ER/PR -, HER-2 – : KT ali nič (geriatrična ocena)
- ER/PR-, HER-2 + : KT + antiHER2 ali nič (geriatrična ocena)

- HT kot edino zdravljenje pri operabilnem ER/PR + raku dojk (OS enak kot pri skupini bolnic, zdravljenih z op. in HT)[1]
- lokalna kontrola boljša krg. +/- RT + HT[2]

[1]Hind D et al. Br J Cancer 2007; 96: 1025-29
[2]Christiansen P et al. J Natl. Cancer Inst 2011; 103: 1363-72

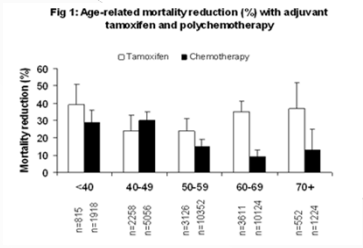
Adjuvantno zdravljenje- geriatrična ocena!

- ER/PR +, HER-2 – :
  - N-: HT*
  - N+: KT (!)
- ER/PR +, HER-2 + : HT (+KT+antiHER2)!
- ER/PR -, HER-2 – : KT !
- ER/PR -, HER-2 + : KT + antiHER2 !

- *HT: TAM[1,2]
- **KT:
  - 4xAC > CMF[3]
  - AC ali CMF > Kapecitabin[4]
  - 4 x TC > 4 x AC[5]

[1]Muss HB et al. JCO 2008; 26: 1956-64.
[2]Crivellari D et al. JCO 2008; 26: 1972-79.
[3]Muss HB et al. NEJM 2009; 360: 2055-65.
[4]Garg P et al. Breast J 2009; 15: 404-08.
[5]Jones S et al. JCO 2009; 27: 177-83.

Dobrobit adjuvantnega sistemskega zdravljenja



Wildiers H et al. Lancet Oncol 2007; 8: 1101-15.

Metastatski rak dojke – geriatrična ocena!

- ER/PR +, HER-2 – : HT[1]
- ER/PR +, HER-2 + : HT (AI) + antiHER2[2,3]
- ER/PR -, HER-2 – : KT[1] !
- ER/PR -, HER-2 + : KT + antiHER2[1] !

- KT: monoKT[1]

-

[1] F.Cardoso et al.Annals of Oncol.ESMO guidelines, 2012;Vol-7: VII14-6
[2] Kaufman B. et al. Tandem study, JCO, 2009; 27: 5529-37
[3] Schwartzberg LS et al. Oncologist, 2010; 15 (2): 122-9

Zaključki

- Paziti na premalo zdravljenja in preveč zdravljenja!
- Optimalna terapija določena na podlagi:

a) tumorskih karakteristik (predvsem biološke značilnosti)

b) PS in spremljajoče bolezni

c) bolnikova preferenca

d) Ne na podlagi kronološke starosti

Lastnosti in obravnava starejših bolnic z rakom dojke

Andrej Žist, dr. med.
Rok Devjak, dr. med.

Matej Horvat, dr. med.
Marina Zabukovec, dr. med.
Dushan Mangaroski, dr. med.
Urška Bokal, dr. med.
Brigita Gregorič, dr. med.
Domen Ribnikar, dr. med.
Tanja Ovčariček, dr. med.

mag. Erika Matos, dr. med.
dr. Simona Borštnar, dr. med.
prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.

Vsebina

- Demografski podatki
- Patomorfološke značilnosti
- Spremljajoče bolezni
- Zdravljenje
- Preživetje

Demografski podatki

	RS 2007[1]	**Brunello 1999-2003[2]**
Vključitveni kriterij	≥70 let	≥70 let
Mediana starost (razpon)	77 let (70-96 let)	75,6 let (70-97 let)
Novo odkrite bolnice	339	421
Dosegljivi podatki	315/339 (92,92%)	260/421*
Delež novo odkritih bolnic glede na celotno incidenco	339/1147 (29,55%)	NP

*upoštevane bolnice z M0 in z vsemi podatki
NP= ni podatka

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Patomorfološke značilnosti

a.) Stadij	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
Stadij I	84/315 (26,7%)	Stadij I-III (brez pT4) 260/421 (73%)
Stadij II	146/315 (46,3%)	
Stadij III	50/315 (15,9%)	
Stadij IV	35/315 (11,1%)	114/421 (27%)*

* Vštete tudi pT4

b.) Gradus (M0)	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
Gradus 1	38/280 (13,6%)	55/260 (21,1%)
Gradus 2	113/280 (40,4%)	105/260 (40,4%)
Gradus 3	78/280 (27,8%)	71/260 (27,3%)
Neznano	51/280 (18,2%)	29/260 (11,2 %)

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Patomorfološke značilnosti

c.) HR (M0)	RS 2007[1]	Brunello1999-2003[2]
HR +	227/280 (81,1%)	208/260 (80%)
HR -	41/280 (14,6%)	44/260 (16,9%)
neznano	12/280 (4,3%)	8/260 (3,1%)

d.) HER-2 (M0)	RS 2007[1]	Brunello1999-2003[2]
HER-2 +	42/280 (15,0%)	28/260 (10%) +++ 28/260 (10%)++
HER-2 -	169/280 (60,4%)	82/260 (31,5%)
neznano	69/280 (24,6%)	122/260 (46,9 %)

e.) Postavitev dg.	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
Citološko	85/280 (30,4%)	0
Histološko	189/280 (67,5%)	260/260 (100%)
Neznano	6/280 (2,1%)	0

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Spremljajoče bolezni

Spremljajoča bolezen	Pogostost
AH	179/280 (63,9%)
AMI	17/280 (6,1%)
CVI	22/280 (7,9%)
Psih. bolezni	41/280 (14,6%)
Osteoporoza	40/280 (14,3%)

Št. spremljajočih bolezni	Brez osteoporoze	Z osteoporozo
Brez/Neznano	83/280 (29,6%)	73/280 (26,1%)
1	145/280 (51,8%)	131/280 (46,8%)
2	42/280 (15,0%)	60/280 (21,4%)
≥3	10/280 (3,6%)	16/280 (5,7%)

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Zdravljenje: Kirurško

	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[3] (upoštevane PT1-pT3)
Operacija	229/280 (81,8%)	260/260 (100%)
Brez	42/280 (15,0%)	0/260
Neznano	9/280 (3,2%)	0/260

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Zdravljenje: Kirurško

	RS 2007[1]	
	Tip operacije glede na stadij T	
	Mastektomija (MRM/higienska)	Ohranitvena (SNOLL, QUAX)
T1	42/229 (18,3%)	51/229 (22,3%)
T2	80/229 (34,9%)	27/229 (11,8%)
T3	11/229 (4,8%)	0
T4	18/229 (7,9%)	0
	Σ 151/229 (65,9%)	Σ 78/229 (34,1%)

	Brunello 1999-2003[2]	
	Tip operacije pri pT1-pT3	
	Mastektomija	Ohranitvena
Vsi T	Σ 118/260 (45,4%)	Σ 142/260 (54,6%)

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Zdravljenje: Obsevanje

Obsevanje	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
Da	73/280 (26,1%)	93/260 (35,8%)
Ne	205/280 (73,2%)	167/260 (64,2%)
Neznano	2/280 (0,7%)	0/260 (0,0%)

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Zdravljenje: Sistemsko

	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
HT	Σ 227/280 (81,1%)	Σ 186/260 (71,5%)
TAM	51/227 (22,5%)	121/186 (65,1%)
AI	151/227 (66,5%)	40/186 (21,5%)
TAM ⇔ AI	24/227 (10,6%)	25/186 (13,4%)*

* menajva zaradi než. učinkov tamoksifena

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Zdravljenje: Sistemsko

	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
KT	Σ 27/280 (9,6%)	Σ 82/260 (31,5%)
KT	13/27 (48,1%)	NP
KT + HT	9/27 (33,3%)	NP
KT + anti-HER2	4/27 (14,8%)	NP
KT + anti-HER2 + HT	1/27 (3,7%)	NP

	RS 2007[1]	Brunello 1999-2003[2]
anti-HER2*	Σ 5/42 (12%)	NA

* Pri Her2 pozitivnih

[1]Register raka R. Slovenije
[2]Brunello et all. Ann Oncol, 16, 2005

Zdravljenje: Sistemsko, KT

- Smernice[1]:

brez KT	51/229 (22,3%)
event. KT	53/229 (23,1%)
KT	125/229 (54,6%)
najverjetneje KT	178/229 (77,7%)

Stadij/Gradus	G1	G2	G3	
I	18	30	20	
IA	2	1	3	
II	0	2	0	
IIA	10	41	20	
IIB	2	22	19	
IIC	0	1	0	
III	6	16	16	
	38	113	78	229

- Dejansko:

brez KT	202/229 (88,2%)
KT	27/229 (11,8%)

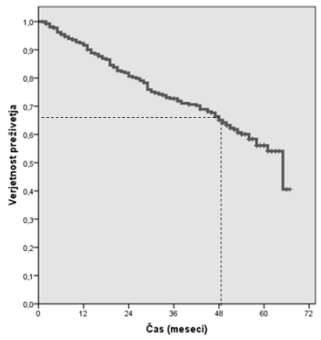
[1]NCCN smernice 2012

Preživetje

- Umrle brez dokumentiranega progresa bolezni:

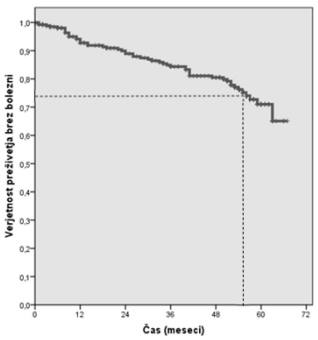
		Dokumentiran progres bolezni	
		Ne	Da
Smrt	Ne	153/168 (91,1%)	15/168 (8,9%)
	Da	65/103 (63,1%)	38/103 (36,9%)

Celotno preživetje 280 bolnic stadijev I-III



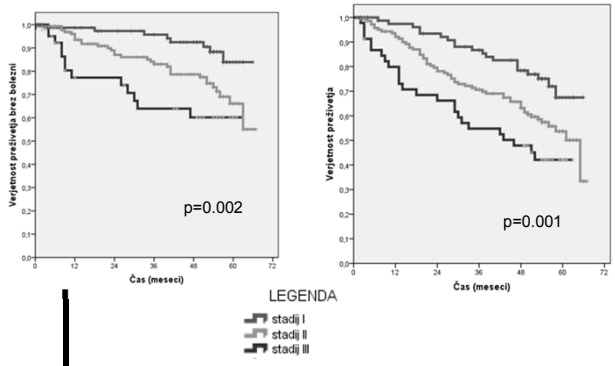
Srednji čas sledenja 54 mesecev

Preživetje brez bolezni 280 bolnic stadijev I-III

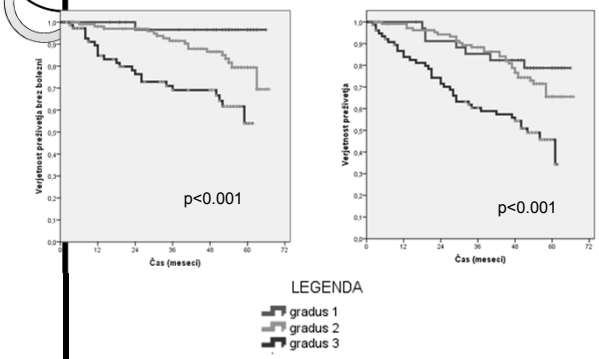


Srednji čas sledenja 54 mesecev

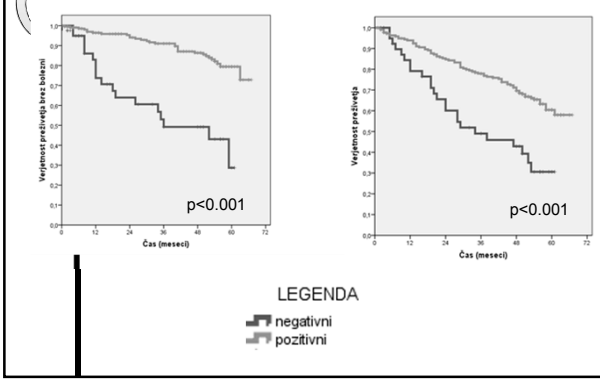
Preživetje brez bolezni in celotno preživetje 280 bolnic glede na stadij



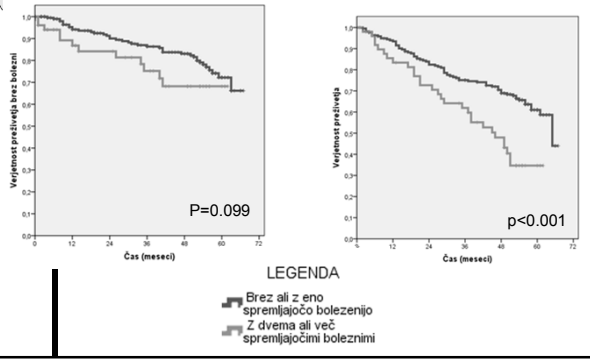
Preživetje brez bolezni in celotno preživetje 280 bolnic glede na gradus



Preživetje brez bolezni in celotno preživetje 280 bolnic glede na hormonski status



Preživetje brez bolezni in celotno preživetje 280 bolnic glede na spremljajoče bolezni



Neodvisni napovedni dejavniki preživetja

Napovedni dejavnik	RR	95% interval zaupanja		p vrednost
		Spodnja	Zgornja	
Stadij				0,034
Stadij 2 proti Stadij1	1,929	1,068	3,481	0,029
Stadij 3 proti Stadij1	2,373	1,186	4,750	0,015
Gradus				0,010
Gradus 2 proti Gradus 1	1,309	0,561	3,054	0,533
Gradus 3 proti Gradus 1	2,720	1,157	6,397	0,022
Hormonski rec. (poz/neg)	0,613	0,362	1,037	0,068
Spremljajoče bolezni (SB)				0,032
1 SB proti brez SB	1,091	0,605	1,968	0,773
2 SB proti brez SB	2,001	1,004	3,989	0,049
3 SB proti brez SB	3,193	1,155	8,826	0,025

Zaključki

- 15% bolnic s stadijem I – III ni bilo operiranih; med operiranimi 65% mastektomij
- Delež HT ustrezen, velik delež bolnic z AI (3/4)
- Delež KT majhen (11,8%)
- Zelo majhen delež dopolnilne anti-HER2 terapije pri HER2 pozitivnih (12%)
- Neodvisni napovedni dejavniki preživetja so: stadij, gradus in število spremljajočih bolezni

Rak dojke pri starejših prikaz primera

Brigita Gregorič
Dušan Mangaroski
Jana Pahole Goličnik

M.K. rojena 1930

ANAMNEZA

Marec 2012
Zatrdlina v levi dojki in levi aksili

- D.A.: sin – Ca testisa
- Gin.a.: menarhe 17 l, redne, mena 50 l, 2x rodila
- Pridružene bolezni: arterijska hipertenzija
- Nekadilka, brez znanih alergij
- Terapija: Diovan 160 mg, Concor 2,5 mg, Rawel 1,5 mg

STATUS

- PS 1
- prekomerno prehranjena
- L dojka tumorsko spremenjena, koža pordela, pomarančasta, otekla; največji premer tumorja 7 cm, sega v vse 4 kvadrante
- Paket bezgavk levo aksilarno 4x2 cm, levo scl 3x3 cm
- Okončine: obojestranski pretibialni edemi

PREISKAVE

Laboratorij
Glu: 6,2, kreat: 99, urat: 433, Ca15-3: 39

Rtg pc
Malo povečana srčna senca, aorta sklerotična, zdaljšana.

Mamografija
18 mm tumor na meji zunanjih kvadrantov, brez sumljivih kalcinacij; zadebljena, uvlečena koža v tem predelu, patološka bezgavka levo aksilarno. (ACR2, BiRADS 4b)

UZ trebuha
Hipoehogena lezija v trupu trebušne slinavke – za nadaljnjo obravnavo.
Holecistolitiaza, kronična parenhimska okvara ledvic.

UZ srca
Dobra sistolna funkcija, brez segmentnih motenj krčljivosti.

Scintigram skeleta
Degenerativne spremembe.

Geriatrična ocena
Bolnica je sposobna za sistemsko zdravljenje.

Citologija
Karcinom dojke (C5), ER, PR neg.
Bezgavka leve aksile: zasevek karcinoma dojke

Histologija
IDC, slabo diferenciran, fokalna nekroza, izrazit limfoplazmocitni infiltrat, MIB-1 30-40%
ER, PR **neg.**, HER2 **3+**.

ZDRAVLJENJE

Neoadjuvantno **4x EC** (začetek aprila 2012)
An: brez težav
St: PS 0
Lokalno popoln regres tumorja, aksilarno 2 cm
Izvidi: kreat 115, sečnina 10,7, urat 542, CEA 6,7, Ca15-3 42.

Menjava za **tedenski paklitaksel** (julij 2012 – začetek septembra 2012)
Po 2. in 4. aplikaciji nevtropenija gr. 3 (1,0/0.9)
Zaradi utrujenosti, mravljinčenja prstov rok 5. in 6. aplik. **75%**
Izvidi: Hb 116, kreat 98, sečnina 11, urat 545, Ca15-3 42

Mamarni konzilij (sept.2012): Za operativno terapijo.

Anesteziolog: Sposobna za poseg v spl. anesteziji s povečanim tveganjem za kardivaskularne zaplete.

28.9.2012 operativni poseg: MRM.

Histologija: brez rezidualnega tumorja, bezgavke 0/16.

Pooperativni potek bp.

14.11.2012 adjuvantno trastuzumab

ZAKLJUČEK

- Pomen geriatrične ocene
- Razlika med kronološko in biološko starostjo

Predstavitev primera

Marina Zabukovec, dr.med.
Matej Horvat Šprah, dr.med.

81 letna bolnica s tipno zatrdlino v desni dojki (27.8.2007)

- F.A.: negativna v smislu rakavih obolenj.
- D.B.: SB tip 2 na peroralni terapiji, AH, stanje po operaciji dimeljske kile. Th: Diaprel, Tritace.
- S.B.: zatipala zatrdlino v D dojki, hujšanje.

Status

- Pokretna, kahektična, avskultatorno nad pljuči slišno čisto dihanje, srčna akcija ritmična, normokardna, holosistolni šum, trebuh mehak, neboleč, brez tipnih rezistenc.
- Status dojk:
  - V notranjem spodnjem kvadrantu D dojke, trd tumor, 3x2,5 cm, pomičen, brez znakov vraščanja v kožo.
  - Reg. bezgavke niso tipno povečane.

Opravljene preiskave

- Lab. izvidi: L 11,9; Hb 135 g/l; Tr 397; SR 26; CRP 2; KR 82; urea 6,6; jetrni testi v mejah normale; CA 15-3 20.
- Mamografija: v D dojki na meji notr. kvadrantov tumorska formacija, 3x2,5 cm.
- Citološka punkcija tumorja v D dojki: karcinom dojke z visoko proliferacijsko aktivnostjo.
- RTG p.c.: brez znakov za zasevke.

⇒ Citološko potrjen, operabilni ca. D dojke; T2N0Mx.

Mamarni konzilij (21.9.2007)

- Predstavljena dokumentacija (brez bolnice).
- Že v začetku predlagano operativno zdravljenje je bolnica zavrnila.
- Svetovana DIB tumorja za opredelitev patomorfoloških značilnosti. Bolnica na poseg ni prišla, razlog neznan.
- Sklep: Vabljena na kontrolo za dogovor o načinu zdravljenja (HT, RT).

Kontrola (4.10.2007)

- Hospitalizirana na KOPA Golniku zaradi hipokaliemije ob bruhanju in obstipaciji. Laboratorijske preiskave (K 2,7; Na 117; KS 15,8; bil 15,8; L15,7; Tr 417), UZ srca (MR 1. stopnje), UZ trebuha (brez znakov za zasevke), EGDS (zmerni gastritis) in CT glave (v mejah normale).
- Ob pregledu klinično splošno oslabela, shujšana.
- Uvedba hormonske terapije z tamoksifenom (Nolvadex®).

Kontrola (15.1.2008)

- Klinično tumor večji, 3,5x3,5 cm, pomičen, reg. bezgavke niso tipno povečane.
- Splošna kondicija bolnice zadovoljiva.
- Opravljena citološka punkcija:
  - rak dojke (c5),
  - visoka proliferacijska aktivnost,
  - ER: negativno,
  - PR: negativno.

Kontrola (19.2.2008)

- Klinično tumor večji, 3,5x4 cm, pomičen, reg. bezgavke niso tipno povečane.
- Ponovno predlagano operativno zdravljenje:
  - tumorektomija.
- Bolnica strinja.

Operacija (10.4.2008)

- Kvandrantektomija; v splošni anesteziji.
- Operacija in pooperativni potek brez zapletov.
- Od prvega pregleda (27.8.2007) do operacije (10.4.2008) = 8 mesecev

Patohistološki izvid (16.4.2008)

- IDC, G III (3+3+3). Največji mi premer 4 cm, zmerna limfocitna infiltracija, brez perinevralne ali vaskularne invazije. Tumor vrašča v kožo. Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani.
- Hormonski receptorji (ER in PR) negativni.
- HER2 status: IHC 0; FISH: gen Her-2 ni pomnožen. (količnik 0,9).
- pTNM: T4b NX MX.
- Dopolnilno obsevanje bolnica odkloni.

Kontrola (22.7.2008)

- Nad brazgotino 1 cm velika zatrdlina.
- V dobri splošni kondiciji.
- Lab. izvidi: brez bistvenih odstopov od normale.
- Citološka punkcija: recidiv ca. dojke (3 mesece po operaciji).
- Bolnica vabljena na predčasno kontrolo, vabilu se ne odzove.

Kontrola (17.3.2009)

- Hospitalizirana na KOPA Golnik: L-stransko srčno popuščanje in več okroglih zgostitev v obeh pljučnih krilih.
- Status: PS po WHO 3-4.
- Lokalno: ob brazgotini na dojki več kožnih metastaz, ki segajo tudi izven področja dojke, 4 cm zatrdlina na meji zgornjih kvadrantov, povečana bezgavka v D pazduhi.
- Posvet z internistko in radioterapevtko: simptomatsko zdravljenje. Umrla 24.8.2009.

Dileme

- Upoštevanje bolnikovih želje, možnost soodločanja o zdravljenju. Naloga zdravnika je, da mu da pravo informacijo.
- Upravičenost HT pri starejši bolnici z rakom dojke brez poznavanja hormonskega statusa tumorja. Neželeni učinki HT!
- Operacija brez predhodno opravljenih preiskav za oceno razširjenosti bolezni postavlja pod vprašaj upravičenost tega posega. Od prve obravnave do začetka ustreznega zdravljenja 8 mesecev!

Obravnava starostnikov s karcinomom debelega črevesa in danke

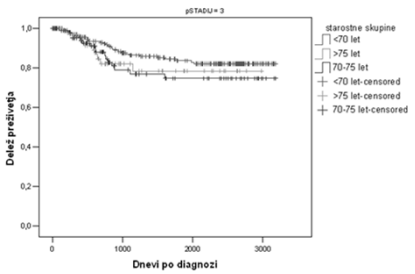
Janja Ocvirk, Martina Reberšek

Razpored bolnikov z RD v stadiju 3

		VRSTA_TH					SKUPAJ			
		samo op	predopRT	predopRTKT	predopRT+adjKT	predopRTKT+adjKT	adjKT	adjRTKT	drugo	
Starostne skupine	<70 let	36 (16,3)	14 (6,3)	5 (2,3)	20 (9,0)	29 (13,1)	51 (23,1)	61 (27,6)	5 (2,3)	221 (100,0)
	70-75 let	33 (35,9)	7 (7,6)	2 (2,2)	7 (7,6)	10 (10,9)	16 (17,4)	17 (18,5)	0 (0,0)	92 (100,0)
	>75 let	62 (77,5)	7 (8,8)	2 (2,5)	1 (1,3)	2 (2,0)	4 (5,0)	2 (2,5)	0 (0,0)	80 (100,0)
SKUPAJ		131 (33,3)	28 (7,1)	9 (2,3)	28 (7,1)	41 (10,4)	71 (18,1)	80 (20,4)	5 (1,3)	393 (100,0)

Katja Jarm, dr.med., specialistka javnega zdravja
Epidemiologija in register raka

Preživetje bolnikov z rakom danke brez lokalne ponovitve bolezni, stadij 3,



Katja Jarm, dr.med., specialistka javnega zdravja
Epidemiologija in register raka

RD glede na starostno skupino in način zdravljenja

		kombinacije TH (%)					Total			
		samo op	predopRT	predopRTKT	predopRT+adjKT	predopRTKT+adjKT	adjKT	adjRTKT	drugo	
starost 70 let, 3 skupine	<70 let	7 (22,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)	6 (19,4)	7 (22,6)	8 (25,8)	1 (3,2)	31
	70-75 let	9 (56,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	3 (18,8)	0 (0,0)	16
	>75 let	9 (90,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
Total		25 (43,9)	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (3,5)	6 (10,5)	10 (17,5)	11 (19,3)	1 (1,8)	57

- Zdravljenje bolnikov z lokalno ponovitvijo raka danke v katerem koli stadiju se je statistično značilno razlikovalo glede na starostno skupino.
- Bolniki z lokalnim recidivom, starejši od 70 let, so bili manj dodatno zdravljeni (predoperatirno, pooperativno) kot mlajši od 70 let.

Katja Jarm, dr.med., specialistka javnega zdravja
Epidemiologija in register raka

Sistemska KT pri starostnikih z RDČD

- 70% bolnikov starejših od 65 let
- osnovni principi zdravljenja enaki pri starostnikih in mlajših bolnikih
- pomembno upoštevati kronološko oziroma biološko starost
- farmakokinetika zdravil
- sočasne bolezni,
- polifarmacija
- tveganje/koristi kemoterapije glede na njeno toksičnost, kvaliteto življenja in pričakovano življensko dobo

Adjuvantna KT pri starejših

- stareši bolniki nad 65 let so redkeje deležni adjuvantne kemoterapije
- rezultati meta-analiz adjuvantnih kliničnih raziskav kažejo primerljivo dobrobit zdravljenja s fluoropirimidi pri mlajših in starejših bolnikih
- oksaliplatin pri starejših bolnikih nad 70 let- ?dobrobit, večja toksičnost, prekinitev zdravljenja, slabši izhod bolezni (Sanoff HK, et al, Cancer 2012;118:4309, Tournigand C, et al, J Clin Oncol.2012;30:3353-3360)
- individulna odločitev glede na bolnika

SKUPINE BOLNIKOV Z mCRC

Schmoll H-J, Sargent D. Lancet 2007;370:105–107
Expert discussion at ESMO/WCGIC June 2009, Barcelona

Sistemska KT starostnikov z mCRC

- učinkovitost primerljiva kot pri mlajših bolnikih
- večja hematološka toksičnost
- individualna odločitev glede na posameznega bolnika- splošno stanje zmogljivosti, sočasne bolezni, paliativno zdravljenje, operabilna bolezen?
- fluoropirimidini, irinotekan, oksdaliplatin

FLUOROPIRIMIDINI

- 5- fluorouracil, kapecitabin
- Kardiotoksičnost – incidenca 1- 19%, (najpogosteje kot vazospastična anina pektoris - v 45%, smrtnost v 8%,)
- Ledvična funkcija
- Enterotoksičnost
- Sindrom roka- noga
- Začetno odmerjanje kapecitabina pri bolnikih nad 70 let 1000 mg/m^2

IRINOTEKAN

- Večja incidenca pozne driske zaradi akumulacije toksičnega metabolita SN 38 v črevesju
- Začetek zdravljenja v nižjih odmerkih pri starejših bolnikih nad 70 let
- Jetrna funkcija (vrednosti bilirubina, transaminaz!)

Rougier, et al, Lancet 1998;352:1407, Fuchs CS, et al, J Clin Oncol 2003; 21:807)

OKSALIPLATIN

- Večja toksičnost pri starejših bolnikih
- Nevrotoksičnost
- Hipersenzitivne reakcije
- Hematološka toksičnost
- Pogostejše elektrolitske motnje, driska utrujenost
- Prilagoditev odmerka glede na ledvično delovanje

Sanoff HK, et al, Cancer 2012;118:4309, Tournigand C, et al, J Clin Oncol.2012;30:3353-3360)

Dobrobit cetuksimaba neglede na starost

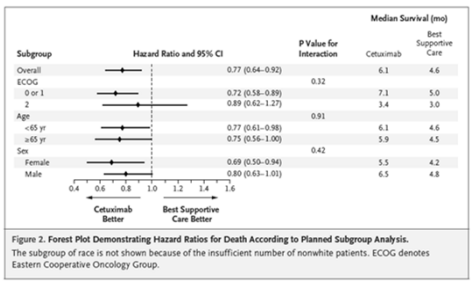


Figure 2. **Forest Plot Demonstrating Hazard Ratios for Death According to Planned Subgroup Analysis.**
The subgroup of race is not shown because of the insufficient number of nonwhite patients. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group.

Jonker et al., NEJM 2007

Dobrobit cetuksimaba neglede na starost

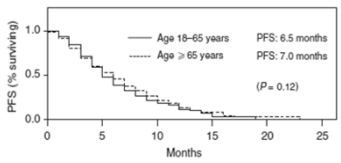
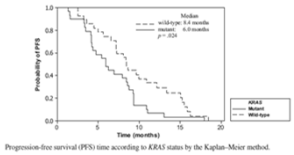


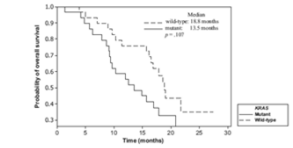
Figure 2 Progression-free survival of pts in age groups 18–65 years *vs* ⩾65 years clearly showing no difference between both patient subsets.

Jehn et al: BJC 2012

Cetuksimab + kapecitabin v 1. liniji pri starejših



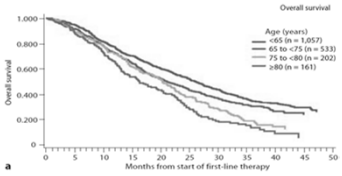
Progression-free survival (PFS) time according to *KRAS* status by the Kaplan–Meier method.

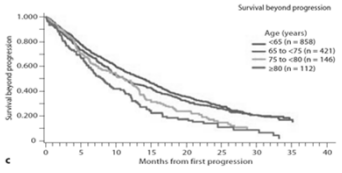


Overall survival time according to *KRAS* status by the Kaplan–Meier method.

Sastre et al: *The Oncologist* 2012;17:339–345

Bevacizumab pri starostnikih

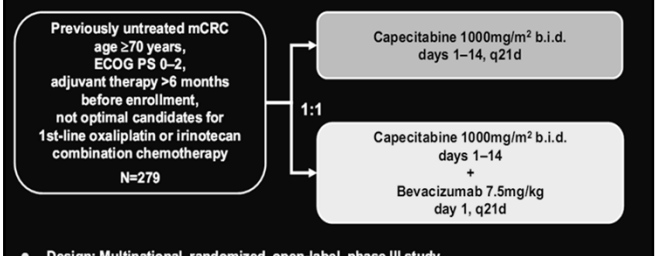




AVEX study (MO19286)

A randomized, open-label phase III study to assess the efficacy and safety of bevacizumab in combination with capecitabine as first-line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)

Study design



- Design: Multinational, randomized, open-label, phase III study
- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: ORR, time to response, duration of response, OS, safety
- Stratification factors: ECOG PS (0–1 vs 2), region
- Principal Investigator: Prof. David Cunningham
- Co-Principal Investigator: Prof. Mark Saunders

Zaključki

- Kemoterapija in tarčna zdravila so učinkovita tudi pri starostnikih.
- Osnovni principi zdravljenja so enaki pri starostnikih in mlajših bolnikih.
- Upoštevati moramo kronološko oziroma biološko starost, sočasne bolezni in oceniti tveganje oziroma koristi zdravljenja za bolnika.

Starostnik z metastatksim rakom debelega črevesja in danke

(case report)

Marija Ignjatović, dr.med.
Marko Boc, dr.med.

RDČD pri starostnikih

- ZDA
  - 70% bolnikov > 65 let
  - 40% bolnikov > 75 let
- SLOVENIJA (register raka 2008)
  - 67% bolnikov > 65 let
  - 34% bolnikov > 75 let
- RDČD je bolezen starejše populacije

mRDČD pri starostnikih

- na splošno velja:
  - majhen odstotek bolnikov z mRDČD je potrencialno ozdravljivih (samo jetrni zasevki)
  - pri preostanku bolnikov z mRDČD na splošno govorimo o paliativnem zdravljenju s sistemsko terapijo
- osnovni princip zdravljenja pri starostnikih z mRDČD je enak kot pri mlajših bolnikih, upoštevaje:
  - starosti primerno zmanjšano funkcijo parenhimskih organov
  - komorbidnost

mRDČD pri starostnikih

- posebna pozornost:
  - •toksičnost terapije
  - •kvaliteta življenja
  - ➔ upoštevaje pričakovano preživetje bolnika
- bolniki >75let
  - •povprečno 5 pridruženih stanj
  - •ponavadi slabši PS

•zmanjšana jetrna in ledvična funkcija lahko vodi do spremenjenega metabolizma in izločanja zdravil

•zmanjšana rezerva kostnega mozga lahko vodi do povečane nevarnosti hujših in prolongiranih citopenij

•nevarnost kardiovaskularnih zapletov ob uporabi fluoropirimidinov (5-FU, kapecitabine) zaradi ateroskleroze

mCRC pri starostnikih

- majhno število starostnikov je bilo vključenih v raziskave
- analize varnosti in učinkovitosti zdravljenja pri starostnikih so ponavadi narejene retrospektivno iz baz podatkov raziskav
- starostniki, ki so vključeni v take raziskave, so ponavadi vedno dobrega PS in brez pomembnih pridruženih bolezni in odstopanj
- do sedaj znani podatki o starostnikih govorijo v prid dejstva, da imajo starejši bolniki podobno dobrobit zdravljenja v smislu učinkovitosti kot mlajši, ponavadi le z manjšimi razlikami toksičnosti G3 in G4

P.J. (1936)

- Družinska anamneza: glede mlg bolezni negativna
- Dosedanje bolezni:
  - •1971 poškodba noge
  - • > 10 let KOPB
- Redna terapija:
  - • ventolin pp
  - • spiriva 1 x /dan
- Razvade:
  - •nehal je kaditi pred 50-mi leti
  - •občasno uživa alkohol v manjših količinah

P.J. (1936)

- december 2009
  - retenca urina, hemohezija, zaprtje, bolečina v tebuhu
- UZ
  - jetra: dve hiperehogeni formaciji v desnem režnju (3.3 x 4.2 cm & 8 mm) – sumljivo za zasevke
  - razširjene črevesne vijuge do 3.5 cm, peristaltika nema, brez izrazite zadebelitve stene debelega črevesja
  - minimalno proste tekučine
- CT
  - potrdi zasevke v jetrih
    - med 2. in 3. segmentom 3.5 x 2 x 4.5 cm
    - 8. segment 7 mm & 5 mm
  - patološka bezgavka ob hepatoduodenalnem ligamentu

P.J. (1936)

- urgentna operacija (ileus)
  - stenozanten karcinom rektosigme s penetracijo v mehur
  - potrjeni zasevki v jetrih
  - resekcija sigme in apendektomija
- patohistološki stadij ➔ T4aN1(3/28)M1 ➔ STADIJ IV
- tumorski označevalci po OP:
  - CEA : 20 (0-3,4)
  - CA 19-9: 66 (0-30)

P.J. (1936) - OI

- raziskava AVEX
  - randomizirana multicentrična raziskava faze III: učinkovitost in varnost kombinacije kapecitabina in bevacizumaba v prvem redu zdravljenja pri starostnikih z mCRC
- dve roki
  - skupina A→ kapecitabin
  - skupina B → kapecitabin + bevacizumab

P.J. (1936) – KT 1. reda

- Februar 2010: **kapecitabin 1500 mg zj. + 2000 mg zv.**

- Po 4 ciklusih:
  - CT PK + ABD → PR
  - ↓CEA/CA 19-9 (izrazit!)
  - WHO 1

- Po 7 ciklusih:
  - CT PK + ABD → PR
  - ↓CEA/CA 19-9
  - WHO 1

P.J. (1936) – KT 1. reda

- Po 8. ciklusih:
  - dober odgovor na th
  - dobro prenašanje th → SU: Sy hand foot 1. stopnje, WHO 1

↓

DODATNI CIKLUSI KAPECITABINA

P.J. (1936) – KT 2. reda

- po 11. mesecih: **PROGRES BOLEZNI**

↓

- januar 2011: **kapecitabin + irinotekan + bevacizumab**
  1000mg/m^2 250mg/m^2 7,5mg/kg/3t

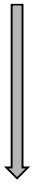
- K- RAS: nemutiran

P.J. (1936) – KT 2. reda

- 8. ciklusov ⟶ vzdrževalna th. z bevacizumabom (julij 2011)
  - •CT PK→ stagnacija
  - •CT ABD → regres
- SU: sindrom roka noga/ alopecija
- PS WHO 2

P.J. (1936) – KT 2. reda

- po 15 mesecih: PONOVNI PROGRES BOLEZNI
- CT PK/ABD: ↑ jetrni zasevki + bezgavke
  - •↑ CEA/CA 19 – 9
  - •Tr 104
  - •WHO 2



Terapija 3. reda: PANITUMUMAB

P.J. (1936) – Th 3. reda

- Po 5. aplikaciji:
  - •akneiformni izpuščaj 1.-2. stopnje
  - •↓CEA/CA 19-9 (odličen upad)
  - •PS WHO 2

P.J. (1936) – Th 3. reda

- Po 5. mesecih
  - fizično slabše zmogljiv + akneiformni izpuščaj 2. stopnje
  - CT PK + ABD: stagnacija
  - ↑CEA /CA 19-9

PREKINITEV (boljše počutje)

počasen progres bolezni

PALIATIVNO ZDRAVLJENJE!

P.J. (1936) - zaključek

- manj toksična KT I. reda
  - dobra kvaliteta življenja
  - brez hujše toksičnosti
  - klinično, radiološko in laboratorijsko dober učinek zdravljenja
  - čas do progresa 11 mesecev
- bolj toksična KT II. reda
  - še vedno zadovoljiva kvaliteta življenja
  - obvladljiva toksičnost med zdravljenjem
  - klinično, radiološko in laboratorijsko dober učinek
  - čas do progresa 15 mesecev
  - ob progresu poslabšanje stanja zmogljivosti (največ na račun same bolezni)

P.J. (1936) - zaključek

- pri vseh treh redih KT lahko govorimo o učinkovitem zdravljenju
- brez večje toksičnosti
- večino časa zadovoljiva kvaliteta življenja
- ob pričetku zdravljenja star 74 let
- z metastatsko obliko CRC živi že 36 mesecev

Prikaz obravnave pts AA, 7991/10

Vpliv geriatričnih sindromov na obravnavo raka pri starostnikih

J. Červek, M. Mršnik, B. Zavratnik

Starostniki

- kronološka starost ≥70let
- biološka starost - heterogena skupina

Za izbiro zdravljenja je potrebna celovita geriatrična ocena.

- ocena funkcijske rezerve organov
- pričakovano preživetje

Staranje je progresivno upadanje funkcijske rezerve več organov in sistemov

- nevromuskularnega
- endokrinega in
- imunskega sistema

pogoste najdbe:

- izgubljanje mobilnosti
- zmanjšanje kognitivnih in
- senzoričnih sposobnosti
- sist.kronično progresivno vnetje

posledica:

- večja morbiditeta in
- mortaliteta

Geriatrični sindromi so niz bolezni pri starostnikih:

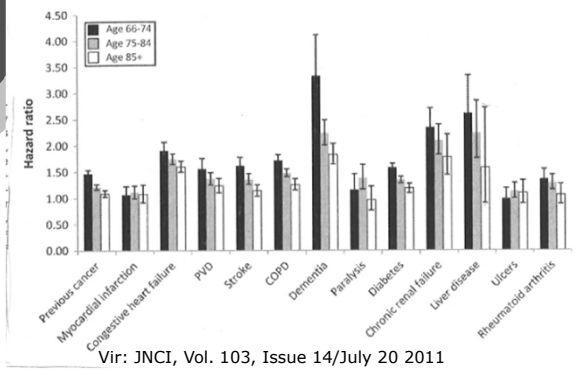
- krhkost (fraility), kl. sindrom
- depresija
- demenca
- delirij (visoka mortaliteta, 35-40%)
- obstipacija, inkontinenca.

Pridružijo se
- iatrogene okvare in
- polifarmacija.

Krhkost, klinični sindrom

- je zmanjšana sposobnost vzdrževanja homeostaze ob
  - stresu,
  - poškodbi in
  - akutni bolezni
- vključuje motnje gibanja, upad funkc. sposobnosti, povečano tveganje za padce, hospitalizacije in smrt

Pridružene bolezni večajo mortaliteto



Vir: JNCI, Vol. 103, Issue 14/July 20 2011

Pomen CGA
(**C**omprehensive **G**eriatric **A**ssesment):

Ocenimo sposobnost opravljanja normalne vsakodnevne dejavnosti:
- doma in izven doma

Ugotovimo:
- pridružene bolezni
- kognitivni status
- nutritivni
- socialno podporo
- geriatrične sindrome

Prikaz zdravljenja 78-letne bolnice

- 27.9.2010 – pregled pri kirurgu:
  - karcinom zadnje stene rektuma
  - predvidena nizka sprednja resekcija, ileostoma
  - "do sedaj ni bila nikoli resneje bolna"
  - "ob sprejemu v dobri splošni kondiciji"

6.10.2010 – pregled pri anestezistu:

- "zdravi se zaradi številnih spremljajočih obolenj" ;
- hipotireoza, hipoparatiroidizem po 2x op. ščitnice
- arterijska hipertenzija (hipertenzivne krize)
- izrabljeni kolenski sklepi
- težka sapa, stenokardije
- lab.: začetna ledvična insuficienca (kreat.104, sečnina 9,4), anemija (Hb 104)

2.11.2010 – 1. operacija: sprednja resekcija rektuma, razbremenilna ileostoma

Zapleti med op.:

- hemodinamska nestabilnost (hipotenzija)
- anemija, elektrolitsko neravnovesje, dehidracija

Peti dan po op. - Oxycontin: delirij

Ob odpustu: polifarmacija (12 zdravil)

1.12.2011– 2. operacija: zapora ileostome

Huda dehidracija pred op.

Naročena v ambulanto za prehransko obravnavo

5.1.2011 – gastroenterološki konzilij (pT3N1M0)

Naročena 10.1.2010 za dogovor o nadaljevanju zdravljenja:
radio-kemoterapija

5.1.2011– ambulanta za klinično prehrano:

- izguba telesne teže (3 kg) v manj kot enem mesecu,
- izguba puste mišične mase,
- inapetenca.

10.1.2011 – pregled pred radio-kemoterapijo

Kolaps pred ambulanto,
PS po WHO 1-2,
v postelji 7 ur na dan

17.1.2011 – ambulanta za klinično prehrano (drugi pregled):

- izraženi znaki napredovale kaheksije, funkcionalno popuščanje, zvišan CRP, zvišan krvni sladkor na tešče, poslabšana ledvična funkcija
- sprejeta za "presnovno stabilizacijo":
  - parenteralna prehrana, podpora s hormoni (anabolna stimulacija)
  - nadaljnja izguba telesne teže, poslabšanje splošnega stanja, fraktura patele

9.2.2011 – premestitev na Oddelek za akutno paliativno oskrbo

- upad kognitivnih sposobnosti (demenca v napredovali fazi): zmedena, neorientirana, nerazumljiva in nesmiselna govorica
- nepokretna, potrebuje pomoč pri hranjenju in pitju
- napredovala kaheksija, oslabelost
- infekt

22.2.2011 - umrla

neposredni vzrok smrti pljučnica,
rak ozdravljen

Podatki od 27.9.2010 do 22.2.2011 (5 mesecev oz. 148 dni)

- število ambulantnih pregledov: 8
- število hospitalizacij: 3
- skupno število hospitalnih dni: 79 (79 od 148 je 53,4% - od prvega pregleda do smrti je več kot polovico časa preživela na OI)

Število infundiranih krvnih pripravkov (KE)

Število infundiranih enot KE	Cena ene enote KE	Skupna cena infundiranih enot KE
8	111,00 €	**888,00 €**

Število odvzetih kužnin:

Preiskava	Število opravljenih preiskav	Skupno število točk za izvide
Test zgodnjega vnetja in tkivnih okvar glede na ekspresijo CD64 na nevtrofilcih - določanje indeksa sepse	7	245,0
Urinokultura - kvantitativno (Sanford)	7	235,4
Preiskava na aerobne in anaerobne bakterije vsebine abdominalnega drena	1	17,5
Preiskava na glive vsebine abdominalnega drena	1	11,6
Aerobna in anaerobna hemokultura - Kri v gojišču BacT/ALERT	4	71,2
Bris nosu, žrela, kožnih gub in perineja (perianalno) na *Staphylococcus aureus* - MRSA PCR	1	130
SKUPAJ:	**21**	**710,7**

○ Število danih antibiotikov/antimikotikov:

Vrsta antibiot./antimikot.	Število infudiranih antibiot./antimikot.	Cena enega antibiot./antimikot.	Skupna cena infundiranih antibiot./antimikot.
Amoksiklav 1,2g i.v.	17	1,62 €	27,54 €
Cefamezin 1g i.v.	4	5,82 €	23,28 €
Ciprobay 400mg i.v.	11	7,03 €	77,33 €
Diflucan 200 mg i.v.	34	14,66 €	498,44 €
Efloran 500mg i.v.	2	5,59 €	11,18 €
Garamicin 80mg i.v.	6	1,16 €	6,96 €
Invanz 1g i.v.	14	49,73 €	696,22 €
Tazocin 4,5g i.v.	42	17,20 €	722,40 €
Vankomycin 1g i.v.	17	31,41 €	584,97 €
SKUPAJ:	**147**	**/**	**2.648,32 €**

- **Število dni s parenteralno prehrano: 61 dni od 79 dni hospitalizacji:**

Vrsta parenteralne raztopine	Število infudiranih raztopin	Cena ene raztopine	Skupna cena infondiranih raztopin
Addamel N 10ml	46	4,23 €	194,58 €
Aminomix 1 1000ml	8	23,42 €	178,36 €
Aminomix 2 1000ml	3	23,42 €	70,26 €
Aminomix 3 1000ml	1	23,42 €	23,42 €
Dipeptiven 100ml	78	35,45 €	2.765,10 €
Nutriflex peri 1000ml	8	19,21 €	153,68 €
Omegaven 100ml	26	25,98 €	675,48 €
SmofKabiven Peripheral 1206ml	12	40,47 €	485,64 €
Soluvit N viala	45	3,98 €	197,10 €
StructoKabiven 1206ml	29	52,43 €	1.520,47 €
Vitalipid 10ml	43	2,30 €	98,90 €
SKUPAJ:	**293**	**/**	**6.362,99 €**

Pts. A.A. pridružene bolezni (k raku):

- pridružena obolenja (kardiovaskularna, degenerativne spremembe kosti, hipertireoza)
- krhkost (zapleti med op., po op., zlom, okužbe)
- podhranjenost
- kognitivna okvara (delirij, demenca)
- depresivni sindrom
- brez psihosocialne podpore (osamljenost)
- hospitalizacije (petkrat v 1 letu)
- polifarmacija

Journal of Clinical Oncology
jco.ascopubs.org

Published online before print June 27, 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.31.0664
JCO September 20, 2011 vol. 29 no. 27 3636-3642

© 2011 by American Society of Clinical Oncology

Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study

Philippe Caillet, Florence Canoui-Poitrine, Johanna Vouriot, Muriel Berle, Nicoleta Reinald, Sebastien Krypciak, Sylvie Bastuji-Garin, Stephane Culine and Elena Paillaud

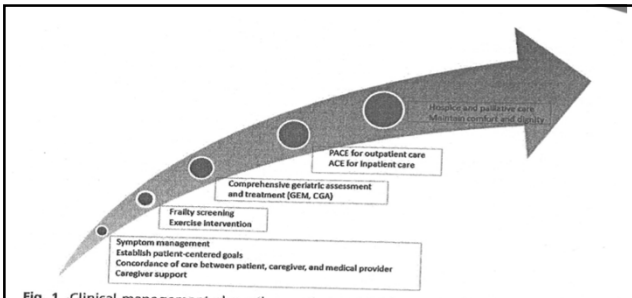


Fig. 1. Clinical management along the spectrum of frailty in older adults. The direction of arrow reflects increasing frailty. Each circle indicates potentially beneficial interventions at different stages of frailty syndrome.

- **PACE** (**P**rogram **A**ll-inclusive **C**are of the **E**lderly)
- **ACE** (**A**cute **C**are for **E**lderly)

Število starostnikov z rakom v Sloveniji

65 let ≤:57%,

70 let ≤:44% obolelih

Vir: Centralni register raka za Slovenijo

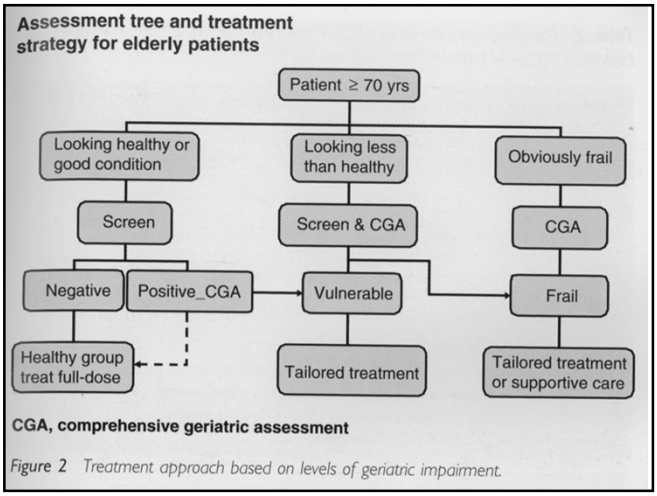
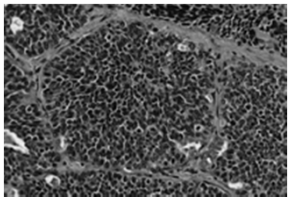


Figure 2 Treatment approach based on levels of geriatric impairment.

DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ PRI STAROSTNIKIH- IZKUŠNJE KLINIKE GOLNIK



Mojca Unk
Tanja Ovčariček
Aleksander Sadikov
Tanja Čufer

DIO2012

OSNOVE

- 10-15% raka pljuč (↓ incidenca, tudi v Sloveniji, vendar le pri moških, pri ženskah je porasla)
- Tobak
- Tumor z nevroendokrino diferenciacijo (CD 56+, kromogranin+, sinaptofizin+)
- Stadij (TNM AJCC 7th Edition ali VALSG-Veterans' Administration Lung Study Group)
- Znani klinični in serološki prediktivni in prognostični dejavniki
- Srednje preživetje omejene bolezni 15-20 mesecev in razširjene bolezni 8-13 mesecev

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition

KLINIČNI IN SEROLOŠKI PREDIKTIVNI IN PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI

- **PS**
- **Hujšanje** je negativni prognostični dejavnik
- **Obseg bolezni**
- **Ženske** imajo boljše odgovore na zdravljenje in celokupno preživetje
- **Starostniki** imajo enak odgovor na multimodalno zdravljenje in preživetje pri omejeni obliki bolezni kot mlajši bolniki, vendar je toksičnost zdravljenja večja
- **Mesta zasevanja** (jetra, CŽS, kostni mozeg in kosti) ter **število mest zasevanj**
- **Paraneoplastični Cushingov sindrom**
- Zvišan **LDH**
- **CEA**

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition

SLOVENSKI PODATKI

DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ

- 2001 – 2008
- 269 bolnikov (pts)
  - Starost < 70 let: 170 pts (63 %)

  (omejena oblika 70 pts; razširjena oblika 100 pts)
  - Starost ≥ 70 let: 99 (27 %)

  (omejena oblika 39 pts; razširjena oblika 60 pts)

Vse podatke imamo le za bolnike z razširjeno boleznijo, za bolnike z omejeno boleznijo pa nimamo podatkov o zdravljenju (zdravljenje so nadaljevali na Onkološkem inštitutu).

ZNAČILNOSTI VSEH BOLNIKOV GLEDE NA STAROST

	Starost < 70 let n (%)	Starost ≥ 70 let n (%)	p vrednost
Spol			0.342
ženski	50 (59 %)	35 (41 %)	
moški	120 (65 %)	64 (35 %)	
Obseg bolezni			0.798
omejena	70 (64 %)	39 (36 %)	
razširjena	100 (62%)	60 (38 %)	
Soobolevnost			0.007
CCI 0,1,2	151 (75 %)	49 (25 %)	
CCI ≥ 3	19 (51 %)	16 (49 %)	
Kadilec			0.001
aktualni	131 (70 %)	55(30 %)	
bivši	31(46 %)	36(54%)	
Prejel KT 2. reda			<0.001
da	87 (76%)	28 (24%)	
ne	83 (54%)	70 (46%)	

ZNAČILNOSTI VSEH BOLNIKOV GLEDE NA STAROST

		OMEJENA BOLEZEN			RAZŠIRJENA BOLEZEN		
		starost < 70 let	starost ≥ 70 let	p	starost < 70 let	starost ≥ 70 let	p
Hujšanje							
	da	23 (67 %)	11 (33 %)	0.797	51 (64 %)	29 (36 %)	0.693
	ne	20 (63 %)	12 (37 %)		24 (59 %)	17 (41 %)	
CRP							
	nad ULN	24 (63 %)	14 (37 %)	0.476	20 (51 %)	19 (49 %)	0.171
	v mejah norm	32 (73 %)	12 (27 %)		60 (65 %)	32 (35 %)	
LDH							
	nad ULN	25 (68 %)	12 (32 %)	1.0	19 (59 %)	13 (41 %)	0.824
	v mejah norm	12 (71 %)	5 (29 %)		31 (55 %)	25 (45 %)	
Anemija							
	da	1 (50 %)	1 (50 %)	1.0	7 (58 %)	5 (42%)	0.764
	ne	67 (64 %)	38 (36 %)		93 (63%)	55 (37%)	
Trombocitoza							
	da	42 (59 %)	30 (42 %)	0.136	65 (60 %)	43 (40 %)	0.486
	ne	26 (74 %)	9 (26 %)		35 (67 %)	17 (33 %)	

ZNAČILNOSTI BOLNIKOV Z RAZŠIRJENO BOLEZNIJO GLEDE NA STAROST

ŠTEVILO METATSTATSKIH LOKALIZACIJ

	Starost < 70 let	Starost ≥ 70 let	p
1	23	19	0.541
2	47	27	
3	29	14	
4 ali več	1	0	

ZNAČILNOSTI BOLNIKOV Z RAZŠIRJENO BOLEZNIJO GLEDE NA STAROST

MESTA ZASEVKOV

CŽS	Starost < 70 let	Starost ≥ 70 let	p
da	26 (70 %)	11 (30 %)	0.334
ne	74 (60 %)	49 (40 %)	

jetra	Starost < 70 let	Starost ≥ 70 let	p
da	53 (60 %)	35 (40 %)	0.623
ne	47 (65 %)	25 (35 %)	

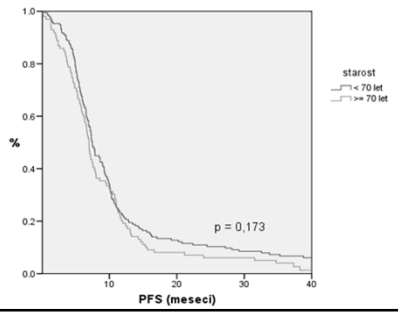
- Kam je razsejana bolezen ob diagnozi, ni statistično pomembne razlike glede na starost.
- Drobnocelični karcinom pljuč redko primarno zaseva v nadledvičnice in pogosto v jetra.

skelet	Starost < 70 let	Starost ≥ 70 let	p
da	19 (70 %)	8 (30 %)	0.392
ne	81 (61 %)	52 (39 %)	

nadledvičnica	Starost < 70 let	Starost ≥ 70 let	p
da	20 (67 %)	10 (33 %)	0.679
ne	80 (62 %)	50 (38 %)	

ČAS DO PROGRESA BOLEZNI (PFS) GLEDE NA STAROST, VSI BOLNIKI

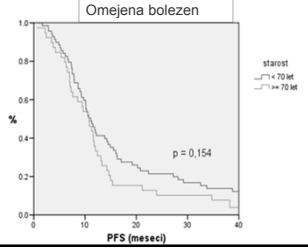
Starost	Srednji čas do progresa (meseci)	(95% interval zaupanja)
< 70 let	7.4	(6.8 – 8.0)
>= 70 let	6.9	(6.4 – 7.4)
Skupno	7.2	(6.7 -7.7)



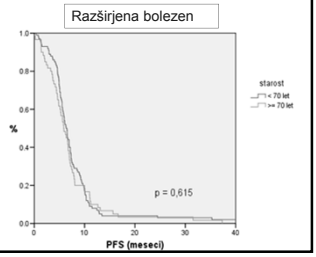
ČAS DO PROGRESA BOLEZNI (PFS) GLEDE NA STAROST, PO OBSEGU BOLEZNI

Razširjenost bolezni	Starost	Srednji čas do progresa (meseci)	(95% interval zaupanja)
Omejena bolezen	< 70 let	11.1	(9.1 – 13.0)
	>= 70 let	10.7	(18.5 – 12.9)
	Skupno	10.7	(9.6 -11.8)
Razširjena bolezen	< 70 let	6.3	(5.6 – 6.9)
	>= 70 let	5.8	(4.8 -6.8)
	Skupno	6.2	(5.6 – 6.7)
Skupno	Skupno	7.2	(6.7 -7.7)

Omejena bolezen

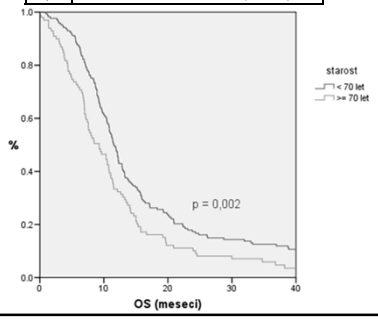


Razširjena bolezen



CELOKUPNO PREŽIVETJE (OS) GLEDE NA STAROST

Starost	Srednje celokupno preživetje (meseci)	(95% interval zaupanja)
< 70 let	**11.5**	(10.6 - 12.5)
>= 70 let	**9.2**	(6.8 – 11.7)
Skupno	**10.8**	(10.1 – 11.4)



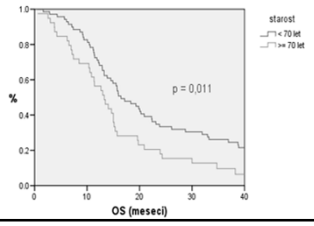
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA STAROST, PO OBSEGU BOLEZNI

Razširjenost bolezni	Starost	Srednje celokupno preživetje (meseci)	(95% interval zaupanja)
Omejena bolezen	< 70 let	**16.4**	(12.2 -20.6)
	>= 70 let	**13.2**	(10.0 -16.4)
	Skupno	**15.1**	(13.5 -16.7)
Razširjena bolezen	< 70 let	9.6	(8.3 – 10.9)
	>= 70 let	7.1	(6.4 -7.9)
	Skupno	8.9	(8.1 -9.7)
Skupno	Skupno	**10.8**	(10.1 -11.4)

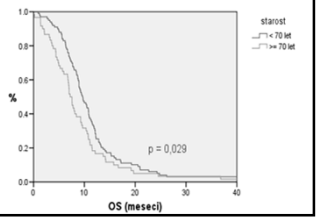
Mlajši umrejo 4 mesece po progresu, starejši po 2,5 meseca- niso dobili KT 2.reda.

KT	<70 let	≥ 70 let	p
da	87(76%)	28 (24%)	<0.001
ne	83(54%)	70 (46%)	

Omejena bolezen



Razširjena bolezen



ČAS DO PROGRESA BOLEZNI (PFS) IN SREDNJE CELOKUPNO PREŽIVETJE (OS)- MESECI

	Omejena bolezen			Razširjena bolezen		
	< 70 let	≥ 70 let	p	< 70 let	≥ 70 let	p
PFS	11.1	10.8	0.154	6.3	5.8	0.615
OS	16.4	13.3	0.011	9.7	7.2	0.029

UNIVARIATNA ANALIZA CELOKUPNEGA PREŽIVETJA PRI RAZŠIRJENI BOLEZNI

Dejavniki	p- vrednost
starost 70 let	0.022
spol	0.213
vrsta KT1	0.289
zvišan CRP pred KT1	0.666
zvišan LDH pred KT1	0.003
zvišani Tr pred KT1	0.973
hujšanje pred KT1	0.100
PS	0.074
M1 CŽS	0.771
M1 jetra	0.098
M1 kosti	0.712
število zasevkov	0.830
KT 2. reda	0.007

MULTIVARIATNA ANALIZA CELOKUPNEGA PREŽIVETJA PRI RAZŠIRJENI BOLEZNI

Kot neodvisni napovedni dejavniki preživetja se v multivariatni analizi izkažejo:

- starost
- LDH
- zasevki v jetra

dejavnik	p - vrednost
starost	0.033
spol	0.527
LDH pred KT	0.001
hujšanje pred KT	0.607
metastaze v jetrih	0.003
prejel KT 2. reda	0.253
indeks soobolevnosti	0.916