

VREDNOTENJE PREDPISOVANJA INTRAVENSKE KEMOTERAPIJE GASTRO- ONKOLOŠKIM BOLNIKOM

EVALUATION OF PRESCRIBING OF INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY TO PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER

Matej Dobravc Verbič¹, mag. farm.,
spec. klin. farm.

Kaja Primc², mag. farm.

prof. dr. Aleš Mrhar³, mag. farm.

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Lek, d. d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

³ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
matej.dobravcverbic@kclj.si

POVZETEK

Zdravljenje raka je zahteven in dolgotrajen proces, ki zahteva dobro sodelovanje multidisciplinarnega zdravstvenega tima. Bolniki z rakom so običajno starejši ter komorbidni, protitumorna zdravila apliciramo intravensko in imajo ozko terapevtsko okno, zato je pravilen predpis kemoterapije izjemno pomemben. Namen te retrospektivne raziskave je bil ugotoviti skladnost predpisane kemoterapije v Gastro-onkološki ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana s sprejetimi kemoterapijskimi režimi, ki jih priporočajo mednarodne smernice za zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov, pred vključitvijo kliničnega farmacevta in po njej, ki je zajemala pregled uporabljenih kemoterapijskih režimov, pripravo Zbirke režimov z natančnimi navodili glede odmerjanja, sistematičen pregled naročilnic za pripravo intravenske kemoterapije, na podlagi izdelane Zbirke in v primeru nejasnosti oziroma neskladij na naročilnici izvedba intervencije – uskladitev nejasnosti z zdravnikom. Po vključitvi kliničnega farmacevta in opravljenih intervencijah se je delež neskladnih naročilnic zmanjšal z 61,1 % na 40,1 % ($p < 0,001$). Statistično značilen vpliv je bil viden pri deležu naročilnic z neskladjem pri datumih za kemoterapijo (zmanjšanje s 40,3 % na 24,9 %, $p = 0,001$) in pri predpisanih odmerkih (zmanjšanje z 28,9 % na 2,3 %, $p < 0,001$). Na osnovi rezultatov ocenjujemo, da je vključitev kliničnega farmacevta v zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov izboljšala skladnost predpisovanja intravenske kemoterapije.

KLJUČNE BESEDE:

kemoterapija, citostatiki, napake pri predpisovanju zdravil, gastro-onkologija, klinični farmacevt

ABSTRACT

Treatment of cancer is a difficult and long-lasting process that demands good collaboration of a multidisciplinary team. Cancer patients are generally older and have comorbidities, cancer chemotherapy agents are administered intravenously and have a narrow therapeutic index. Therefore, the correct prescribing of chemotherapy is extremely important. The aim of this retrospective study was to determine conformity of the chemotherapy prescribed at the Ambulatory care unit for gastrointestinal can-

cer patients at the Department of Gastroenterology of University Medical Centre Ljubljana with chemotherapy regimens established in international guidelines before and after clinical pharmacist's integration, which included a review of the commonly prescribed chemotherapy protocols, preparation of all protocol algorithms in use with dosing instructions, systematic check-up of chemotherapy order forms based on the prepared protocol algorithms, and performing interventions – making contact with the physician in case of any doubt or discrepancies. After clinical pharmacist's integration and performed interventions the rate of discrepant chemotherapy order forms lowered from 61.1% to 40.1%, ($p < 0.001$); a significant impact was seen in rates of order forms with discrepant dates (lowered from 40.3% to 24.9%, $p = 0.001$) and order forms with prescribed discrepant drug dosages (lowered from 28.9 % to 2.3 %, $p < 0.001$). We concluded that integration of clinical pharmacist in the treatment of gastrointestinal cancer patients significantly improved the conformity of prescribing of intravenous chemotherapy with international guidelines.

KEY WORDS:

chemotherapy, cytostatic agents, prescribing errors, gastrointestinal oncology, clinical pharmacist

1 UVOD

Rak je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije eden izmed vodilnih vzrokov smrti; v letu 2012 je za rakom umrlo 8,2 milijona ljudi (1). V letu 2013 je bilo v Sloveniji več kot 3000 na novo odkritih bolnikov z rakom prebavil, kar predstavlja več kot četrtino vseh na novo odkritih rakov (2). Izraz »rak prebavil« zajema več oblik, glede na lokalizacijo so to rak debelega črevesa in danke, rak tankega črevesa, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak jetrnih celic, rak žolčnika in žolčnih izvodil in rak požiralnika, posebno skupino pa predstavljajo tudi nevroendokrini tumorji (3, 4). Velik delež rakov prebavil odkrijemo šele v napredovali fazi, zato je uspeh pri zdravljenju bolnikov pogosto skromen (4,5).

Zdravljenje raka poteka kirurško z obsevanjem in/ali sistemsko s kemoterapijo (KT), ki zajema tako zdravljenje s citostatiki kot tudi s tarčnimi zdravili (6). Za zdravljenje rakov prebavil med citostatiki najpogosteje uporabljamo 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, gemcitabin, cisplatin, oksaliplatin, irinotekan, epirubicin in etopozid v različnih kombinacijah in različnih kemoterapijskih režimih. Za zdravljenje raka debelega črevesa in danke so v uporabi (v kombinaciji s citostatiki) tudi monoklonska protitelesa, na primer cetuksimab, bevacizumab in panitumumab (7–9). Onkološki bolniki so običajno starejši ter komorbidni, kemoterapijo pa največkrat apliciramo intravensko (i. v.). Večina učinkovin ima ozko terapevtsko okno (10). Zdravljenje raka tako zahteva dobro sodelovanje multidisciplinarnega zdravstvenega tima (11).

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana diagnostiko in sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom prebavil izvaja Gastro-onkološka ambulanta (GOA) Kliničnega oddelka za gastroenterologijo (GOA). Priprava i. v. KT po predhodnem naročilu GOA na podlagi ročno izpolnjene naročilnice poteka na Oddelku za pripravo citostatične terapije (PCT) Lekarne Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Pred letom 2013 so farmacevti Oddelka PCT pregledovali ustreznost predpisanih odmerkov in datumov aplikacij na prejetih naročilnicah na podlagi Povzetkov glavnih značilnosti zdravil in v primeru očitnih neskladij opravili intervencijo. Kemoterapijski režimi, po katerih so v GOA predpisovali i. v. KT, niso bili znani. Takšen način ni predstavljal optimalnega pregleda, saj se podatki o odmerjanju posameznih učinkovin pri različnih kemoterapijskih režimih pogosto pomembno razlikujejo. Od leta 2013 se farmacevti Oddelka PCT v večji meri vključujejo v proces zdravljenja z dodatnimi klinično-farmaceutskimi storitvami. Klinični farmacevti so po dogovoru z zdravniki izdali Zbirko kemoterapijskih režimov (v nadaljevanju Zbirka), ki jih uporabljajo v GOA, s podatki o ustreznem odmerjanju zdravil za vsakega izmed kemoterapijskih režimov.

Zbirka zajema režime, ki jih navajajo različne mednarodne onkološke smernice, ter nekatere režime, ki jih v smernicah ni, so pa na voljo podatki posameznih raziskav, na podlagi katerih so režime sprejeli za uporabo v GOA. Na podlagi Zbirke farmacevti Oddelka PCT pregledujejo ustreznost KT na vseh prejetih naročilnicah za pripravo i. v. KT. V primeru nejasnosti ali neskladja izvedejo intervencijo – kontaktirajo lečečega zdravnika ter uskladijo neskladje. Pomen vključitve kliničnega farmacevta v onkološko dejavnost so opisali



v številnih raziskavah, v katerih so kot ključen izpostavili prav pregled predpisa KT (12, 13). S pregledom predpisa, intervencijo ob opaženem neskladju ter odpravo nenamer- nih neskladij farmacevti značilno izboljšajo varnost pacienta med zdravljenjem s KT (10, 13).

Namen raziskave je bil opraviti pregled predpisovanja KT za i. v. aplikacijo gastro-onkološkim bolnikom, zdravljenim v GOA, ter opraviti primerjavo predpisovanja KT v dveh obdobjih – pred in po vključitvi kliničnega farmacevta v proces zdravljenja.

2 METODE

Raziskava je nastala kot magistrsko delo: *Raziskava sklad- nosti predpisovanja kemoterapije za intravensko aplikacijo na Gastro-onkološki ambulantni Kliničnega oddelka za gastroen- terologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana* (Primc K, Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani). V retrospektivni pregled naročilnic za izdelavo i. v. KT smo vključili naročilnice, prejete na Oddelek PCT v izbranih obdobjih štirih mesecev, od septembra do decembra 2012 (1. obdobje) in v enakem obdobju leta 2013 (2. obdobje). Naročilnico smo razdelili na 6 sklopov podatkov in spremljali izpolnjenost in skladnost predpisa. V preglednici 1 so navedeni obravnavani sklopi po- datkov in kriteriji, po katerih smo posamezen sklop obravna- vali kot izpolnjen oziroma kot skladen.

Za izračun telesne površine smo uporabili Mostellerjevo for- mulo (enačba 1), ki je validirana, priporočena v literaturi in jo uporabljajo farmacevti Oddelka PCT (14).

Enačba 1: Mostellerjeva enačba za izračun telesne površine.

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{telesna višina (cm)} \times \text{telesna teža (kg)}}{3600}}$$

Podatke o predpisu kemoterapijskih režimov na naročilni- cah smo primerjali z mednarodno priznanimi onkološkimi smernicami: *European Society for Medical Oncology, Bri- tish Columbia Cancer Agency, National Comprehensive Cancer Network in Cancer Care Ontario*.

Naročilnico smo ovrednotili kot izpolnjeno/skladno, kadar so bili vsi sklopi podatkov ovrednoteni kot izpolnjeni/- skladni. Pri izračunu deležev skladno izpolnjenih posamez-

nih sklopov podatkov smo v celotno število zajeli le naro- čilnice, pri katerih je bilo navedenih dovolj podatkov v tem sklopu, da je bilo določanje skladnosti omogočeno (primer: neskladje v 1. sklopu smo lahko opredelili le pri naročilni- cah, ki so imele navedene vse tri podatke v tem sklopu – telesno maso, višino in površino).

V letu 2013, ko so farmacevti začeli z dodatnim pregledom predpisovanja KT na prejetih naročilnicah, smo spremljali tudi število in vrsto izvedenih farmacevtskih intervencij. Iz- vedene intervencije in njihov izid so farmacevti beležili na naročilnicah. Intervencij za leto 2012 nismo spremljali, saj le-te na naročilnicah niso bile zavedene.

Za zbiranje in analizo podatkov smo uporabili programsko opremo SPSS Statistics 17.0. Podatke o pomanjkljivem iz- polnjevanju zahtevanih podatkov, o neskladjih, prisotnih na naročilnicah, ter o intervencijah, ki so jih izvedli farmacevti, smo predstavili deskriptivno s frekvencami in deleži. Stati- stično primerjavo med posameznimi kategorijami (primer- java naročilnic ali posameznih sklopov na naročilnicah v obeh obdobjih) smo izvedli s pomočjo neparametričnega testa χ^2 ; kot statistično značilno smo opredelili vrednost $p < 0,05$ (dvostransko tveganje).

3 REZULTATI

3.1 IZPOLNJENOST NAROČILNIC

V raziskavo smo v 1. obdobju vključili vseh 216 naročilnic, sprejetih na Oddelek PCT, v 2. obdobju pa 177/178 sprejetih naročilnic, eno naročilnico smo izključili zaradi smrti bolnika. Med vključenimi naročilnicami smo v 1. obdobju 50,5 % (109/216), v 2. obdobju pa 34,5 % (61/177) naročilnic ovred- notili kot pomanjkljivo izpolnjene; deleža se statistično zna- čilno razlikujeta ($p = 0,002$). Frekvence in deleže naročilnic z neizpolnjenim/pomanjkljivo izpolnjenim posameznim sklo- pom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo na grafu 1 (sklopa »Dnevi terapije« in »Odmerek zdravila« sta bila izpolnjena na vseh naročilnicah, zato nista prikazana).

3.2 NESKLADJA

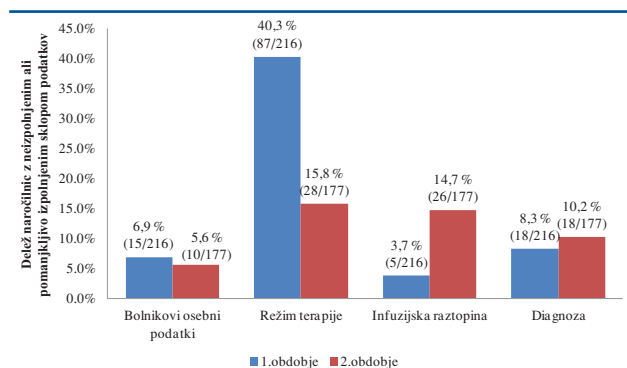
61,1 % (132/216) naročilnic v 1. obdobju in 46,9 % (83/177) naročilnic v 2. obdobju je vsebovalo najmanj eno neskladje; deleža se statistično značilno razlikujeta ($p = 0,005$). Po opravljenih intervencijah farmacevtov v 2. ob-

Preglednica 1: Sklopi podatkov in kriteriji za določanje izpolnjenosti in skladnosti posameznih sklopov podatkov.

Table 1: Data sections and criteria for evaluating their completeness and conformity.

Sklop podatkov	izpolnjen	skladen
1. Bolnikovi osebni podatki: telesna masa, višina, površina	- navedeni telesna masa in telesna višina (z ali brez telesne površine)	- navedena telesna površina je skladna s telesno površino, izračunano po Mostellerjevi formuli iz telesne mase in višine (+/- 5 %)
2. Režim terapije	- celovita navedba imena (dogovorjene okrajšave so bile sprejete kot ustrezne)	- popolna navedba imena - skladnost z navedeno diagnozo - naveden režim v smernicah
3. Dnevi terapije (predvideni datumi aplikacije KT za enega ali več ciklov)	- datumi predpisani	- vsi datumi skladni (glede na upoštevane smernice skladen odmerni interval brez zamika posameznih datumov > 4 dni)
4. Odmerek zdravila (imena učinkovin in predpisani odmerki)	- odmerki vseh učinkovin predpisani	- vsi odmerki skladni z izračunom odmerka iz telesne površine (glede na upoštevane smernice +/- 10 %)
5. Infuzijska raztopina (infuzijske raztopine in predpisani volumni)	- predpisana infuzijska raztopina in volumen pri vseh učinkovinah	- predpisane ustrezne infuzijske raztopine in volumni pri vseh učinkovinah
6. Diagnoza	- diagnoza navedena	/ (neskladje med diagnozo in režimom terapije obravnavano kot neskladje v sklopu »Režim terapije«)

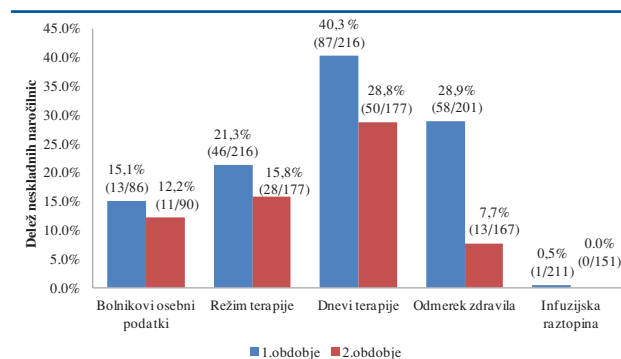
dobju se je ta delež še dodatno znižal na 40,1 % (71/177) naročilnic. Frekvence in deleže naročilnic z neskladjem prikazujemo na grafu 2 (neskladij v sklopu »Diagnoza« ni bilo mogoče vrednotiti, zato ta sklop ni prikazan).



Graf 1: Frekvence in deleži naročilnic s pomanjkljivo izpolnjenim ali neizpolnjenim sklopom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih.

Graph 1: Frequencies and rates of chemotherapy order forms with insufficiently completed or uncompleted data sections in both periods.

V sklopu »Režim terapije« sta bili prisotni dve vrsti neskladij: pomanjkljivo poimenovanje kemoterapijskega režima (ime režima ni vključevalo zdravila kapecitabin za peroralno aplikacijo) in predpis režima KT, ki se ne nahaja v smernicah.



Graf 2: Frekvence in deleži naročilnic z neskladjem v posameznem sklopu podatkov na naročilnici v 1. in 2. obdobju (pred izvedenimi intervencijami).

Graph 2: Frequencies and rates of chemotherapy order forms with recognised discrepancies in data sections in both periods (prior to performed interventions).

V preglednici 2 prikazujemo kemoterapijski režim XELIRI (kapecitabin, irinotekan) in cetuksimab, ki ga uporabljajo v GOA in je na podlagi obstoječih raziskav naveden tudi v Zbirki (ne pa v smernicah za zdravljenje), ter njegovo primerjavo z režimom FOLFIRI (5-FU (5-fluorouracil), irinotekan) in cetuksimab, ki ga najdemo v smernicah (15). Podobno Zbirka na podlagi raziskav navaja režima XELIRI in panitumumab (v smernicah FOLFIRI in panitumumab) in XELOX (kapecitabin; oksaliplatin) in panitumumab, čeprav ju v obstoječih smernicah nismo našli. Ker smo v raziskavi predpisovanje primerjali s smernicami in ne z interno Zbirko, smo te režime ovrednotili kot neskladne.

V obeh obdobjih so uporabljali tudi kemoterapijske režime, ki jih nismo našli v smernicah in niso bili sestavni del Zbirke: Bevacizumab; prilagojen režim EOF (epirubicin, oksaliplatin, 5-FU in levkovorin); prilagojen režim EOX (epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin); prilagojen režim Etopozid in cisplatin; prilagojen režim GEMOX (gemcitabin, oksaliplatin); Irinotekan in bevacizumab; MAYO-OX (prilagojena shema zdravljenja s 5-FU, levokovorinom in oksaliplatinom); MAYO-OX in bevacizumab; Oksaliplatin; Oksaliplatin in bevacizumab; prilagojen režim XELOX (kapecitabin in oksaliplatin) in bevacizumab. Vse režime smo vrednotili kot neskladja.

V preglednicah 3, 4, 5 in 6 prikazujemo primerjavo nekaterih izmed teh režimov s kemoterapijskimi režimi, kot jih navajajo smernice. Vse spremembe so označene s puščico in ležečo poudarjeno pisavo.

V obeh obdobjih raziskave smo zabeležili velik delež naročilnic z neskladjem v sklopu »Dnevi terapije«, ki je bilo po-

sledica zamika posameznega datuma KT ali neskladnega odmernega intervala (graf 2).

V sklopu »Odmerek zdravila« smo zabeležili večje število odmerkov, premajhnih glede na izračun; in sicer v 1. obdobju na 26,9 % in v 2. obdobju na 4,2 % izpolnjenih naročilnic. Zabeležili smo le manjše število odmerkov, prevelikih glede na izračun, in sicer na 4,2 % izpolnjenih naročilnic v 1. obdobju in 3,6 % v 2. obdobju.

V 2. obdobju, torej po vključitvi kliničnega farmacevta, je bil statistično značilno manjši delež naročilnic z neskladjem pri datumih za kemoterapijo (znižanje s 40,3 % na 28,2 %, $p = 0,010$; dodatno znižanje na 24,9 % po intervencijah, $p < 0,001$) in pri predpisanih odmerkih (znižanje z 28,9 % na 7,8 %, $p < 0,001$; dodatno znižanje na 2,3 % po intervencijah, $p < 0,001$).

3.3 FARMACEVTSKE INTERVENCIJE

V 2. obdobju so farmacevti Oddelka PCT pri sprejemu 177 naročilnic izvedli 60 intervencij (pri posamezni naročilnici lahko več intervencij). Farmacevti niso intervenirali, kadar je bil na naročilnici poleg datumov ali odmerkov zapisan še klicaj, s čimer je zdravnik potrdil namerno prilagoditev. Prav tako niso intervenirali, kadar je zdravnik že pri predhodnih intervencijah za posameznega bolnika pojasnil vzrok prilagoditve. Vrste opravljenih intervencij prikazuje preglednica 7.

Intervencije so statistično značilno zmanjšale delež neskladnih naročilnic ($p < 0,001$) s 46,9 % na 40,1 %.

V Preglednici 8 prikazujemo število opravljenih in število sprejetih intervencij glede na posamezni sklop.

Preglednica 2: Režim FOLFIRI (5-FU, irinotekan) in cetuksimab (16) ter režim XELIRI (kapecitabin, irinotekan) in cetuksimab za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (15).

Table 2: Chemotherapy regimens FOLFIRI (5-FU, irinotecan) and cetuximab (16), and XELIRI (capecitabine, irinotecan) and cetuximab for treatment of colorectal cancer (15).

Učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
5-FU → kapecitabin	400 mg/m ² , nato 2400 mg/m ² → prvi cikel 800 mg/m², nato 1000 mg/m², dvakrat/dan	1. dan, nato 1. do 2. dan → 1. do 14. dan	14 dni → 21 dni
levkovorin	400 mg/m ²	1. dan	14 dni
irinotekan	180 mg/m ² → prvi cikel 200 mg/m², nato 250 mg/m²	1. dan	14 dni → 21 dni
cetuksimab	Prvi odmerek 400 mg/m ² , nato 250 mg/m ²	1. in 8. dan → 1., 8. in 15. dan	14 dni → 21 dni

Preglednica 3: Prilagoditev režima mFOLFOX6 (5-FU, oksaliplatin in levkovorin) + bevacizumab v MAYO-OX (5-FU, oksaliplatin in levkovorin) + bevacizumab za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (17, 18).

Table 3: Adjustment of chemotherapy regimen mFOLFOX6 (5-FU, oxaliplatin, and leucovorin) + bevacizumab to regimen MAYO-OX (5-FU, oxaliplatin, and leucovorin) + bevacizumab for treatment of colorectal cancer (17, 18).

Režim v smernicah			
Učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
oksaliplatin	85 mg/m ² → 100 mg/m²	1. dan	14 dni → 28 dni
levkovorin	400 mg/m ² → 20 mg/m²	1. dan → 1.-5. dan	14 dni → 28 dni
5-FU	400 mg/m ² , nato 2400 mg/m ² → 425 mg/m²	1. dan → 1.-5. dan	14 dni → 28 dni
bevacizumab	5 mg/kg → 7,5 mg/kg	1. dan → 1., 15. dan	14 dni → 28 dni

Preglednica 4: Prilagoditev režima EOX (epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin) za zdravljenje raka želodca (19).

Table 4: Adjustment of chemotherapy regimen EOX (epirubicin, oxaliplatin, capecitabine) for treatment of gastric cancer (19).

Režim v smernicah			
Zdravilna učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
epirubicin	50 mg/m ²	1. dan	21 dni → 28 dni
oksaliplatin	130 mg/m ² → 100 mg/m²	1. dan	21 dni → 28 dni
kapecitabin	625 mg/m ² , 2X/dan	1.-21. dan	21 dni

Preglednica 5: Prilagoditev režima Etopozid in cisplatin za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev (20).

Table 5: Adjustment of chemotherapy regimen Etoposide and cisplatin for treatment of neuroendocrine tumours (20)

Režim v smernicah				
Zdravilna učinkovina	Način aplikacije	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
etopozid	i. v. infuzija → Peroralna	100 mg/m ²	1., 2. in 3. dan	28 dni
cisplatin	i. v. infuzija	45 mg/m ²	2. in 3. dan	28 dni

Preglednica 6: Prilagoditev režima GEMOX (gemcitabin, oksaliplatin) za zdravljenje raka žolčnika in žolčnih izvodil ter raka trebušne slinavke (21, 22).

Table 6: Adjustment of chemotherapy regimen GEMOX (gemcitabine, oxaliplatin) for treatment of biliary tract and pancreatic cancer (21, 22).

Režim v smernicah			
Učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
gemcitabin	1000 mg/m ²	1. dan → 1., 8. in 15. dan	14 dni → 28 dni
oksaliplatin	100 mg/m ²	1. dan	14 dni → 28 dni

Intervencije glede režima terapije so farmacevti izvedli v 4 primerih, ko je bil ta neskladno poimenovan, in v 1 primeru, ko režima ni bilo v smernicah. Več kot polovico intervencij (31/60; 51,7 %) so izvedli zaradi neskladnega predpisa datuma za KT. 12 intervencij so opravili pri naročilnicah z neu-

streznim zamikom datuma KT, 19 pa pri naročilnicah s predpisanim neskladnim odmernim intervalom. Pred intervencijami so zabeležili skupno 35 neskladnih datumov, tudi po intervencijah pa je število le-teh ostalo veliko (33). V večji meri so z intervencijami popravili datume zaradi nesklad-

Preglednica 7: Vrste intervencij po posameznih sklopih naročilnic.

Table 7: Intervention types according to data sections in chemotherapy order forms.

Sklop naročilnice	Vrsta intervencije
1. Bolnikovi osebni podatki: telesna masa, višina, površina	- preverjanje ustreznosti izračunane telesne površine z lečečim zdravnikom
2. Režim terapije	- dopolnjevanje pomanjkljivo navedenega imena režima - preverjanje ustreznosti predpisa režima, ki ga ni v smernicah
3. Dnevi terapije (predvideni datumi aplikacije KT za enega ali več ciklov)	- predlagan popravek neskladno predpisanega datuma, bodisi zamaknjene bodisi predpisanega z neskladnim odmernim intervalom
4. Odmerek zdravila (imena učinkovin in predpisani odmerki)	- predlagan popravek neskladno predpisanega odmerka skladno z izračunom, ki uporabi telesno površino in odmerjanje zdravila v režimu v smernicah
5. Infuzijska raztopina (infuzijske raztopine in predpisani volumni)	- popravek neskladno predpisane infuzijske raztopine ali volumna le-te
6. Diagnoza	/

Preglednica 8: Število in delež opravljenih in sprejetih intervencij po posameznih sklopih naročilnic.

Table 8: Number and rate of interventions in different data sections on the chemotherapy order forms.

Sklop naročilnice	Število opravljenih intervencij (delež)	Število sprejetih intervencij (delež)
Režim terapije	5/60 (8,3 %)	4/5 (80,0 %)
Dnevi terapije	31/60 (51,7 %)	16/31 (51,6 %)
Odmerek zdravila	11/60 (18,3 %)	10/11 (90,9 %)
Drugi sklopi	13/60 (21,7 %)	/ *

* Ni bilo možno ovrednotiti, ali je bila intervencija v drugih sklopih sprejeta.

nega intervala; teh neskladij je bilo pred intervencijami skupno 36. Pri 14 intervencijah so farmacevtov predlog datuma sprejeli, tako je po intervencijah ostalo 22 datumov z neskladnim intervalom.

Zaradi neskladnega odmerka so farmacevti izvedli 11 intervencij. Na 6 naročilnicah so bili odmerki za >10 % manjši, na 5 naročilnicah pa >10 % večji od izračuna glede na telesno površino. Razen enega so sprejeli vse farmacevtove predloge o spremembi odmerka, s čimer se je skupno število tovrstnih neskladij v 2. obdobju zmanjšalo s 15 na 5. V celoti izpolnjenih in skladnih naročilnic je bilo v prvem obdobju 17,1 %, v 2. obdobju po opravljenih intervencijah pa 36,2 % ($p < 0,001$).

4 RAZPRAVA

Omeniti velja, da večina kemoterapijskih režimov, ki jih uporabljajo v GOA, vključuje tako zdravila za i. v. kot peroralno aplikacijo. Zaradi načina raziskovalnega dela (pregled naročilnic za izdelavo i. v. KT) predpisa peroralne KT nismo mogli spremljati.

4.1 IZPOLNJENOST NAROČILNIC

Celovito izpolnjevanje naročilnice s strani zdravnika farmacevtom Oddelka PCT omogoči temeljit, celosten in časov-

vno učinkovit pregled predpisa zdravljenja in pripravo zdravil, zato je ključno za zagotavljanje kakovosti in varnosti pri zdravljenju gastro-onkoloških bolnikov. Po vključitvi kliničnega farmacevta, torej v 2. obdobju, se je odstotek neizpolnjenih oziroma pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic v enem letu značilno zmanjšal, kljub temu pa po naši oceni ostaja prevelik (34,5 %). V drugem obdobju je bilo bistveno manj pomanjkljivosti pri izpolnjevanju sklopa »Režim terapije«, deleži pa so ostali podobni v sklopih »Bolnikovi osebni podatki« in »Diagnoza«. Pri obeh omenjenih sklopih so farmacevti podatke lahko pridobili iz predhodnih naročilnic za posameznega bolnika (kar pa zahteva dodaten čas). Glede na sklop »Infuzijska raztopina« se je odstotek neizpolnjenih naročilnic povečal, kar pripisujemo pred 2. obdobjem sprejetemu dogovoru, da farmacevti na oddelku PCT vedno pripravijo predpisana zdravila v infuzijskih raztopinah ustreznega volumna skladno z izdano Zbirko, tudi če predpisa infuzijske raztopine na posameznih naročilnicah ni ali pa je pomanjkljiv.

Podobna raziskava pri ročnem izpolnjevanju standardiziranih naročilnic za predpis KT navaja znatno manjši delež nepopolno izpolnjenih naročilnic (19 %), pri čemer so raziskovalci uporabili enake zahteve za vrednotenje izpolnjenosti (23). Cilj farmacevtov Oddelka PCT je doseganje 100-odstotne izpolnjenosti in skladnosti prejetih naročilnic. Številne raziskave iz tujine dokazujejo bistveno izboljšanje predpisovanja po vpeljavi enotnega računalniškega sistema za predpisovanje in izdelavo KT (24).

4.2 NESKLADJA

Vzrok neskladij v sklopu »Bolnikovi osebni podatki« je bila lahko uporaba različnih metod za določitev telesne površine. Farmacevti pri pregledu uporabljajo Mostellerjevo formulo. Za izračun telesne površine lahko uporabljamo tudi druge formule, zdravniki pa se pogosto poslužujejo algoritmov, ki jih izdelajo proizvajalci za posamezne učinkovine kot pomoč pri predpisovanju. Pri določenih bolnikih striktna uporaba formul ali algoritmov ni upravičena oziroma jih je potrebno prilagoditi (bolniki z nabiranjem tekočine v tretjem prostoru, na primer ob ascitesu, plevralnem izlivu, edemih okončin, v teh primerih je pri izračunu smiselno upoštevati razliko med dejansko maso in maso akumulirane tekočine) (14). Neskladjem pri izračunu telesne površine bi se lahko v prihodnosti izognili z dogovorom med GOA in Oddelkom PCT glede uporabe enotne formule in z ustrežno navedbo na naročilnici, kadar bi bila formula zaradi določenih stanj prilagojena ali neupoštevana. S tem bi hkrati zagotovili tudi manj neskladij pri predpisovanju odmerkov.

Številna neskladja v sklopu »Režim terapije« so bila posledice namernih prilagoditev posameznih režimov KT – primere predstavljamo v preglednicah 3–7. Največkrat je šlo za prilagoditve režimov za zdravljenje raka debelega črevesa in danke, za katerega v mednarodnih smernicah v prvi liniji zdravljenja navajajo različne kombinacije 5-FU z oksaliplatinom ali irinotekanom z ali brez tarčnega zdravila (cetuksimab, panitumumab ali bevacizumab) (25). Ti režimi zajemajo aplikacijo kontinuirane (46-urne) infuzije 5-FU, česar v GOA zaradi časovnih in prostorskih omejitev v času raziskave niso uporabljali. V praksi 5-FU pogosto zamenjujejo s peroralnim predzdravilom kapecitabinom. V kliničnih raziskavah so dokazali ekvivalentnost učinkovitosti kapecitabina s 5-FU, vendar ne izrecno v vseh kombinacijah s tarčnimi zdravili (26, 27). V preglednici 2 je prikazan primer takšne prilagoditve – režim »XELIRI in cetuksimab«, katerega učinkovitost in varnost pri zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke so dokazali v klinični raziskavi II. faze (15). Zaradi navedenih ugotovitev so nekatere režime, na primer »XELIRI in cetuksimab«, sprejeli za uporabo v GOA. Ocenjujemo, da je uporaba režimov, zajetih v interni Zbirki, strokovno upravičena, kljub temu, da jih mednarodne smernice, ki smo jih uporabili za primerjavo v naši raziskavi, ne navajajo. Vzrokov za prilagajanje drugih kemoterapijskih shem od priznanih režimov ne poznamo. Vzrokov prilagoditve datumov aplikacije KT oziroma odmerkov, razen izjemoma, na naročilnicah niso navedli. Možnih razlogov za prilagoditve je več, od slabega splošnega stanja ali hospitalizacije bolnikov, neželenih učinkov KT v preteklih ciklih ali individualnega dogovora z bolnikom, do nenamernih napak pri predpisovanju. V praksi so številni zamiki tudi posledica dela prostih dni, ko GOA ne obratuje. Predpisani odmerni intervali so bili pri posameznih režimih večkrat daljši, kot je uveljavljeno.

Odmerki, premajhni glede na izračun, so bili lahko posledica prilagoditve glede na laboratorijske izvide, ki jih v raziskavi nismo spremljali. Neskladnosti smo najbolj pogosto opazili pri predpisu oksaliplatin. Oksaliplatin uporabljamo pri mnogih KT režimih, pri čemer ima, odvisno od režima, širok razpon odmerjanja (od 85 mg/m² do 130 mg/m²). Odmerke oksaliplatin je potrebno zmanjšati pri izraženi hematotoksičnosti, ledvični ali jetrni okvari in nevrotoksičnosti (28). Vzrokov prilagoditev ne poznamo, zato nismo vrednotili, kdaj je šlo za namerna in kdaj za nenamerna neskladja. Nenamerno neskladen odmerek protitumornega zdravila ima lahko pomembne posledice: neučinkovitost zdravljenja, pojav neželenih učinkov, kumulativno toksičnost in tudi smrt bolnika (13, 24).

Po vključitvi kliničnega farmacevta se je delež neskladnih naročilnic za i. v. KT pomembno zmanjšal, statistično značilna razlika se je pokazala prav pri sklopih »Dnevi terapije« in »Odmerek zdravila«, ki sta ključna za aplikacijo i. v. KT v ustreznem odmerku in ustreznem odmernem intervalu.

V podobni raziskavi, izvedeni v Bolnišnici Golnik, so pri 506 naročilih KT zabeležili 20 odstopanj odmerkov protitumor-nega zdravila glede na izračun, in 14 odmerkov, pri katerih je bila potrebna prilagoditev odmerka glede na krvno sliko, jetrno ali ledvično funkcijo (12). V naši raziskavi smo pri skupno 393 naročilnicah zabeležili 81 odstopanj odmerka protitumor-nega zdravila glede na izračun. Bistveno večje število odstopanj lahko v veliki meri pripišemo dejstvu, da smo v naši raziskavi beležili vsa neskladja, vključno z nezavedenimi namerno prilagojenimi predpisi KT.

4.3 FARMACEVTSKE INTERVENCIJE

Datumov z zamikom tudi v primeru intervencij v večini primerov nismo mogli spremeniti zaradi organizacije dela, časovnih in prostorskih omejitev v GOA, zato je delež neskladnih naročilnic v tem sklopu tudi po izvedenih intervencijah ostal velik. Dejstvo, da so zdravniki sprejeli večino farmacevtovih predlogov o spremembi odmerka, pa utemeljuje potrebo po ponovnem izračunu odmerka s strani farmacevta.

4.4 OMEJITVE RAZISKAVE

Pri opravljeni raziskavi neskladij ni bilo mogoče vrednotiti, kdaj je šlo za namerne odločitve in kdaj za nenamerna odstopanja, saj smo bili omejeni na podatke, navedene na naročilnicah za i. v. KT. Dostopa do bolnikovih laboratorijskih izvidov in drugih podatkov, ključnih pri odločitvi zdravnikov za predpis KT (pridružene bolezni, neželeni učinki v preteklih ciklih), nismo imeli, zato smo beležili vsa neskladja. Zaradi retrospektivne zasnove raziskave ugotovljenih neskladij tudi nismo mogli klinično vrednotiti. V primerih, ko iz podatkov na naročilnici ni bilo moč sklepati o izvedeni intervenciji, smo se posvetovali s farmacevti z Oddelka PCT in se pri tem zanesli na njihovo interpretacijo. Dopusčamo tudi možnost, da nismo ovrednotili vseh izvedenih intervencij (če na primer le-te niso bile zabeležene na vseh naročilnicah).

4.5 UGOTOVITVE

S pomanjkanjem dostopa do bolnikovih podatkov se Oddelek PCT srečuje pri vsakodnevnem delu. Tako lahko farmacevti trenutno ocenijo le, ali je predpis KT na naročilnici skladen z režimom v smernicah oziroma v izdelani Zbirki, ne morejo pa objektivno oceniti ustreznosti predpisa zdravljenja za posa-

meznega bolnika. Odločitev o morebitnem prilagajanju predpisa vselej temelji na zdravnikovi individualni oceni bolnika, vendar menimo, da bi dodaten pregled pomembno zmanjšal število nenamernih odstopanj pri predpisovanju kot tudi izboljšal skladnost predpisovanja z uveljavljenimi smernicami.

Ena od možnosti za izboljššan dostop do podatkov je vključitev sklopa za vnos laboratorijskih vrednosti na naročilnico za pripravo KT, ki pa zaradi dodatne časovne obremenitve zdravnikov najverjetneje ne predstavlja optimalne rešitve. Bolj smotrna bi bila vpeljava računalniškega dostopa do bolnikovih podatkov tudi za farmacevte, kar bi Oddelku PCT pomagalo pri preverjanju skladnosti odmerkov in omogočilo celovit vpogled v potek bolnikovega zdravljenja in razloge za morebitne prilagoditve odmerkov.

Ocenjujemo, da bi se kakovost in varnost zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov lahko izboljšala z nekaterimi dodatnimi ukrepi, kot so poenotenje formule za izračun telesne površine pri vseh članih zdravstvenega tima, vključitev kliničnega farmacevta v pregled predpisa peroralne KT in podpornega zdravljenja ter vpeljavo enotnega računalniškega sistema za predpisovanje in izdelavo KT.

5 ZAKLJUČEK

Vključitev kliničnega farmacevta v zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov in sistematično izvajanje intervencij pri pregledu predpisa i. v. KT so izboljšali skladnost predpisovanja. Delež neskladnih naročilnic za izdelavo KT se je zmanjšal z 61,1 % (obdobje pred) na 40,1 % (obdobje po vključitvi); $p < 0,001$. Širok spekter izvedenih intervencij je potrdil pomen kliničnega farmacevta, veliko število neskladij v obeh obdobjih pa je kljub temu nakazalo tudi potrebo po dodatnih klinično-farmaceutskih storitvah pri zdravljenju gastro-onkoloških bolnikov.

6 LITERATURA

1. World Health Organization. Cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Dostop: 5-1-2014.

2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slorasi.si. Dostop: 5-1-2014.
3. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Vol. 9. Lippincott, Williams & Wilkins, 2011: 312–315.
4. Ocvirk J, Reberšek M. Novosti v zdravljenju raka trebušne slinavke. *Onkologija* 2006; 2(X): 128–129.
5. Ocvirk J. Adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa. *Onkologija* 2013; XVII(1): 35–36.
6. British Columbia Cancer Agency. *Chemotherapy protocols; Gastrointestinal*. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Gastrointestinal/default.htm#Carcinoid%20and%20Neuroendocrine%20Tumours>. Dostop: 5-1-2014.
7. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019.
8. Van Cutsem E, CH Kohne, Hittre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417.
9. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4706–4713.
10. Markert A, Thierry V, Kleber M et al. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 722–728.
11. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 1648–1668.
12. Knez L, Jošt M, Toni J et al. Uvajanje novih farmacevtskih storitev ob prehodu na centralizirano pripravo protitumorskih zdravil. *Zdrav Var* 2011; 50: 12–23.
13. Knez L, Laaksonen R, Duggan C. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation. *Radiol Oncol* 2010; 44(4): 240–256.
14. British Columbia Cancer Agency. *Clinical Pharmacy Guide: Chemotherapy Assessment and Review*. 2014.
15. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104--a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1050–1058.
16. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25(18) suppl 4000.
17. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007; 7: 91.
18. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87(4): 393–399.
19. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92(11): 1976–1983.
20. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92 (5): 1101–1107.
21. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1339–1343.
22. Poplin E, Feng Y, Berlin J et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3778–3785.
23. Dumasia L, Harris E, Drelichman A. Quality performance improvement with the implementation of standard chemotherapy order forms. *J Oncol Pract* 2006; 2(3): 104–107.
24. Slama C, Jerome J, Jacquot C, et al. Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. *Pharm World Sci* 2005; 27(4): 339–43.
25. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012; 23(10): 2479–2516.
26. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(21): 4097–4106.
27. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2282–2292.
28. Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 2-1-2014.

