

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2010

Bc. Pavlína Homolová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Biologická léčba kolorektálního karcinomu

Indikace, tolerance, účinnost

Bc. Pavlína Homolová

Diplomová práce

2010

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2009/2010

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Pavlína HOMOLOVÁ, DiS.**
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**
Studijní obor: **Ošetrovatelství ve vybraných klinických oborech**
Název tématu: **Biologická léčba kolorektálního karcinomu - indikace, tolerance, účinnost**
Zadávací katedra: **Katedra ošetrovatelství**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium problematiky, soudobých poznatků a literatury.
2. Stanovení podmínek, metod, cílů a výzkumných předpokladů.
3. Prokonzultování výběru respondentů a dostupných dat s vedoucím práce.
4. Retrospektivní sběr výzkumných dat z chorobopisů vybraných pacientů.
5. Analýza a interpretace zjištěných dat.
6. Kritické zhodnocení a doporučení pro praxi.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran
Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická

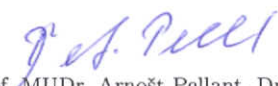
Seznam odborné literatury:

1. FÍNEK, J. Biologická léčba kolorektálního karcinomu. Interní medicína pro praxi, 2008, roč. 10, č. 2. ISSN 1212-7299.
2. KISS, I. Biologická léčba kolorektálního karcinomu. Remedia, 2008, roč. 18, č. 1. ISSN 0862-8947.
3. PETRUŽELKA, L. Cetuximab v první linii léčby kolorektálního karcinomu. Farmakoterapie, 2008, roč. 4, č. 5. ISSN 1801-1209.
4. PROCHOTSKÝ, A. Karcinóm hrubého čreva a konečníka. 1. vyd. Bratislava : Litera Medica, 2006, 623 s. ISBN 80-967189-4-0.
5. VYZULA, R; ŽALOUDÍK, J. a kol. Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly. 1. vyd. Praha : Maxdorf, 2007, 287 s. ISBN 987-80-7345-140-0.


Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: 30. listopadu 2009

Termín odevzdání diplomové práce: 30. dubna 2010


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Eva Hlaváčková
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. února 2010

SOUHRN

Tématem této diplomové práce je biologická léčba kolorektálního karcinomu. Obtížnost práce spočívá v závažnosti onemocnění a v různorodosti užívaných preparátů biologické léčby. Diplomová práce je rozdělena do dvou navazujících částí. V teoretické části jsou popsány jednotlivé typy biologické léčby. Popisuje především problematiku biologické léčby. Dále popisuje klinické příznaky, vyšetřovací metody a léčbu kolorektálního karcinomu.

Podklady pro výzkumnou část této diplomové práce byly zjišťovány v Krajské nemocnici Pardubice. Výzkumná část graficky znázorňuje výsledky z provedeného výzkumného šetření. Poznatky obsažené v této práci budou zajisté přínosem pro zlepšení kvality ošetrovatelské péče.

KLÍČOVÁ SLOVA

biologická léčba; cílená léčba; kolorektální karcinom; Avastin; Erbitux; Panitumab

TITLE

Biological Therapy of Colorectal Cancer - Indication, Toleration, Effect

ANNOTATION

The topic of this thesis is biological therapy of colorectal cancer. The arduousness of this thesis lies in seriousness of the disease and in diversity of used preparations of biological therapy. The thesis is divided into two related parts. In the theoretical part, particular types of biological therapies are described. It describes especially the topic of biological therapy. Furthermore, it describes clinical symptoms, diagnostic methods, and treatment of colorectal cancer.

The basis of research part of this thesis was gathered in Regional Hospital of Pardubice. The research part depicts the results of performed research inquiries. The information included in this thesis will certainly help increase quality of nursing treatment.

KEYWORDS

biological therapy; targeted therapy; colorectal cancer; Avastin; Erbitux; Panitumab

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval/a samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil/a, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl/a jsem seznámen/a s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající za zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 19. dubna 2010

Pavλίna Homolová

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat doc. MUDr. Vaňáskovi za metodickou pomoc, podnětné rady a podporu, kterou mi poskytl při vypracování této práce.

OSNOVA

Úvod	10
Cíle práce a výzkumu	11
I Teoretická část.....	12
1 Problematika kolorektálního karcinomu.....	12
1.1 Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu	12
1.2 Screening kolorektálního karcinomu	12
1.3 Symptomatologie kolorektálního karcinomu	12
1.4 Klasifikace kolorektálního karcinomu	13
1.5 Diagnostika kolorektálního karcinomu	13
1.6 Terapie kolorektálního karcinomu	15
1.7 Metastazování kolorektálního karcinomu.....	15
1.8 Prognóza.....	16
2 Biologická léčba kolorektálního karcinomu	17
2.1 Alternativy biologické léčby	17
2.1.1 Monoklonální protilátky.....	17
2.1.1.1 Klasické monoklonální protilátky.....	17
2.1.1.2 Monoklonální protilátky nové generace.....	18
2.1.2 Inhibice receptorových tyrosinkináz	19
2.2 Princip účinku	20
2.3 Možnosti a mechanické účinky u kolorektálního karcinomu.....	21
2.4 Prognostické faktory.....	21
2.4.1 Onkogen K-ras	21
2.4.2 EGFR	22
2.4.3 VEGF	22
3 Nežádoucí účinky biologické léčby	24
4 Preparát Avastin (bevacuzimab)	25
4.1 Uvedení preparátu Avastin do klinické praxe	25
4.2 Charakteristika preparátu	25
4.3 Indikace	25
4.4 Dávkování	26
4.5 Kontraindikace	26
4.6 Nežádoucí účinky.....	26
4.7 Studie Avastin.....	27

5 Preparát Erbitux	28
5.1 Uvedení preparátu Erbitux do klinické praxe.....	28
5.2 Charakteristika preparátu	28
5.3 Indikace	28
5.4 Dávkování	28
5.5 Kontraindikace	29
5.6 Nežádoucí účinky	29
6 Preparát Vectibix (Panitumab)	30
6.1 Uvedení preparátu Vectibix do klinické praxe.....	30
6.2 Charakteristika preparátu	30
6.3 Indikace	30
6.4 Dávkování	30
6.5 Kontraindikace.....	30
6.6 Nežádoucí účinky.....	31
7 Ošetrovatelská problematika aplikace biologické léčby	32
7.1 Ošetrovatelské diagnózy.....	33
II. Výzkumná část	34
8 Hypotézy	34
9 Metodika výzkumu	35
9.1 Testování hypotéz	36
10 Presentace výsledků	38
11 Diskuze	66
12. Závěr	68
Seznam použité literatury	67
Seznam zkratk	73
Seznam tabulek	74
Seznam obrázků	75
Seznam příloh	76
Přílohy	77

ÚVOD

Kolorektální karcinom je nejčastějším nádorem trávicího traktu a celosvětově patří stále mezi nejčastější nádory vůbec. Nádory kolorektálního karcinomu (C18-20) představovaly v roce 2007 v České republice třetí nejčastější nádorové onemocnění u mužů, s incidencí 91,25/100000, což představuje 4638 nově diagnostikovaných onemocnění. V případě žen patřily nádory kolorekta na třetí místo s incidencí 60,17/100000, tedy 3188 nově diagnostikovaných onemocnění. Z celkového počtu 7826 nově diagnostikovaných onemocnění kolorektálního karcinomu bylo 23,8% onemocnění ve IV. klinickém stádiu, tedy 1862 onemocnění diagnostikovaných s již existujícími metastázami. (Dušek, 2007)

Tyto údaje poukazují na nutnost změny léčby kolorektálního karcinomu. To v současné době umožňuje cílená molekulární léčba, která není již jen předmětem výzkumu, ale realitou v klinické praxi v léčbě karcinomu prsu, tlustého střeva a konečníku, ledvin a bronchogenního karcinomu. Pro každou z těchto diagnóz platí, že biologickou léčbu lze použít pouze za určitých okolností, jako je histologický typ nádoru, stádium nemoci, čili rozsah onemocnění, přítomnost určitého receptoru na povrchu nádorových buněk. Aplikace biologické léčby vyžaduje dobrou kondici pacienta. (Prochotský, 2006)

Motivací k sepsání této práce byla různorodost dané problematiky a zakládání nových center pro biologickou léčbu. Můj výběr tématu diplomové práce ovlivnilo stále častější zveřejňování odborné literatury o dané problematice. V této diplomové práci monitoruji účinky biologické léčby u pacientů s kolorektálním karcinomem. Jedná se o práci teoreticko-výzkumnou.

CÍL PRÁCE A VÝZKUMU

Diplomová práce se zabývá problematikou biologické léčby u kolorektálního karcinomu. Se zaměřením na indikaci, toleranci a účinnost dané léčby. Cílem práce je poukázat na aktuální situaci v oblasti aplikace biologické léčby.

Cílem výzkumu bylo:

1. Zjistit nežádoucí účinky aplikace biologické léčby u kolorektálního karcinomu.
2. Zjistit efektivitu biologické léčby.
3. Zjistit toxicitu aplikovaných preparátů.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 PROBLEMATIKA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

1.1 Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu

Vznik kolorektálního karcinomu ovlivňují faktory exogenní a hereditární. Nejvýznamnějšími exogenními faktory jsou nezdravý životní styl (nedostatek fyzické aktivity, kouření, nadměrná konzumace alkoholu) a nevhodné stravování (nedostatek vlákniny, nevhodná tepelná úprava potravin, nedostatek vápníku a vitamínů C, A, E, nadbytek tuků ve stravě). Mezi hereditární faktory řadíme syndromy familiárního výskytu nepolypózních karcinomů tlustého střeva (Lynchův syndrom), syndromy mnohotné adenomatózní polypózy (Gardnerův syndrom, familiární adenomatózní polypóza), maligní nádory v jiných lokalitách a predisponující faktory (Crohnova choroba, Ulcerózní kolitida). (Holubec, 2004; Vyzula, 2007)

1.2 Screening kolorektálního karcinomu

Screening je zaměřen na dvě rizikové skupiny. První rizikovou skupinu tvoří populace jedinců nad čtyřicet pět let věku u kterých je střední riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Druhou rizikovou skupinu tvoří populace s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (výskyt kolorektálního karcinomu u nejbližších příbuzných, adenomové polypy, stav po operaci karcinomu prsu, dělohy, ovaria, lidé s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou,..). (Holubec, 2004)

1.3 Symptomatologie kolorektálního karcinomu

Nádory tlustého střeva bývají ve většině případů dlouho bezpříznakové. Obvykle se vyskytují v pozdním stádiu nemoci příznaky únavy, poklesu tělesné hmotnosti,...

specifické příznaky

- a) umístění nádoru v pravé polovině střeva – mikrokrvácení, sekundární anemie, subfebrilie, průjmy vyvolává dráždění sliznice ascendentu a nevstřebávání tekutin, v pozdější fázi si pacient může nahmatat rezistenci

- b) umístění nádoru v levé polovině střeva – dyspeptické obtíže, charakteru plynatosti, příznaky obstipace, střídání zácpy a průjmu, střevní obsah se hromadí nad nádorem a poté následuje průjem, enterorrhagie, ileozní stav
- c) v ampule konečníku – dlouhodobě nevyvolává příznaky, projeví se v případě nárůstu nádoru do určité velikosti, nejčastěji krvácením, zvýšenou frekvencí vyprazdňování stolice a tenesmy, obstrukcí. (Vyzula , 2007)

1.4 Klasifikace kolorektálního karcinomu

Doposud bylo vymyšleno mnoho stagingových systémů, ale žádná z těchto užívaných klasifikací není zcela dostačující. Nejstarší a zároveň nejrozšířenější je Dukesova klasifikace (viz. Příloha č. 1) vzniklá před více než 60 lety, rozděluje pacienty dle stupně postižení na stadia A – C. V roce 1967 byla tato klasifikace doplněna Turnbullem, et al., o stadium D. Z Dukesovy klasifikace vychází i Astlerova- Kollerova klasifikace (1954), která se dosud hojně užívá především v německy mluvících zemích. V poslední době se nejvíce využívá systém TNM klasifikace (viz Příloha č. 2), vyvinutý American Point Commitee on Cancer (AJCC) and Union Internationale Contre le Cancer (UICC), jehož současná podoba byla přijata v roce 1988. (Holubec, 2004)

1.5 Diagnostika

a) Anamnéza a klinické vyšetření

V anamnéze se podrobně zaměřujeme na výskyt onemocnění v rodině, přítomnost polypů, krvácení a na změnu defekačních zvyklostí. Z klinických vyšetřovacích metod se zde nejvíce uplatňuje vyšetření per rectum. (Vyzula, 2007)

b) Laboratorní diagnostika

Biochemické parametry

Z klasických laboratorních vyšetření je nutno provést základní biochemický rozbor krve a moči. Laboratorní nález bývá chudý, pozitivní bývá zpravidla až v pozdních stádiích nádorového onemocnění. (Holubec, 2004)

Nádorové markery

Nádorové markery patří mezi rutinní vyšetření nemocných s kolorektálním karcinomem, zejména při monitorování návratu choroby a sledování efektu terapie. Buněčné nádorové markery lze detekovat imunohistochemicky nebo v cytosolu nádorových buněk. Látkové

markery, cirkulující v krvi či v jiných biologických tekutinách, lze prokázat pomocí imunologických metod. CEA (Carcinoembryonic antigen) je přínosný v rámci stanovení prognózy, k monitorování návratu choroby a odpovědi na terapii. Specifický nádorový marker CA 19 - 9 je produkován dobře diferencovaným kolorektálním karcinom. Jeho hodnota se snižuje v málo diferencovaných nádorech a úplně chybí u anaplastických nádorů. Specifický nádorový marker CA 72 - 4 lze využít pro sledování průběhu onemocnění karcinomu dolní třetiny jícnu, žaludku, tlustého střeva a pankreatu. (Vyzula, 2007)

Radiodiagnostické metody

Pasáž gastrointestinálním traktem je orientačním vyšetřením, které se provádí již velmi zřídka. Při vyšetření je perorálně aplikována baryová suspenze se snímkováním v pravidelných intervalech. Tímto vyšetřením lze zobrazit tlusté střevo a jeho hrubé patologické změny. (Holubec, 2004)

Irigografie je dle zdravotního stavu nemocného prováděna technikou dvojího kontrastu, tedy nálevem baryovou suspenzí se současnou insuflací vzduchu. Podmínkou provedení vyšetření je dokonalé vyprázdnění tračníku. Jedinou kontraindikací je podezření na perforaci tlustého střeva a perforace samotná. (Vyzula, 2007)

Počítačová tomografie (CT) je neinvazivní vyšetřovací metoda. Pro dokonalé zobrazení je nezbytné vyprázdnění střeva a rozepjatý tračník zředěnou jodovou kontrastní látkou nebo plynem (vzduchem). Výhodou je dobré zobrazení mízních uzlin, zjištění výskytu sekundárních nádorů v parenchymatózních orgánech a infiltrační šíření nádorového ložiska do okolních orgánů. (Holubec, 2004; Vyzula, 2007)

Magnetická rezonance (MRI) se nejčastěji využívá v rámci diagnostiky nádorových procesů v rectu. Není pro pacienta zatěžující. Výhodou vyšetření je trojrozměrné zobrazení. Umožňuje zhodnotit stupeň infiltrace stěny střeva, rozsah šíření nádoru do perirectálního tuku, pánevního dna a okolních orgánů. (Jablonská, 2000)

Ultrasonografické vyšetření

Transabdominální ultrasonografické vyšetření má pouze orientační charakter. Umožňuje zobrazit pouze velmi rozsáhlé infiltrativní změny stěny tlustého střeva. Toto vyšetření je vhodné pro průkaz metastáz v játrech a lymfatických uzlinách.

Endorektální ultrasonografické vyšetření využívá endorektální sondu, která je v těsném kontaktu se stěnou konečníku. Umožňuje rozlišit rozsah šíření nádoru a klasifikovat ho dle odpovídajícího stádia TNM klasifikace. (Holubec, 2004)

Endoskopické vyšetřovací metody

Kolonoskopie umožňuje vyšetření celého tlustého střeva a terminálního konce ilea pomocí flexibilního endoskopu. Rektoskopické vyšetření konečníku umožňuje excizi lézí anorekta (polypy, tumory). (Vyzula, 2007)

1.6 Terapie kolorektálního karcinomu

Chirurgická léčba je indikována u nádorů, které jsou resekabilní. Volba typu chirurgického výkonu závisí na stupni nádorového postižení, celkovém stavu nemocného a posouzení vhodného řešení chirurgem. (Prochotský, 2006)

Radioterapie je indikována především při léčbě karcinomu konečníku. Konzervativní léčba má za cíl u primárně neresekovatelných nádorů dostatečnou regresi umožňující úplnou resekci nádoru. Při předoperační radioterapii dochází ke snížení biologické aktivity nádorových buněk a následnému snížení potencionálního metastazování nádoru v průběhu operačního zákroku. Výhodou pooperační radioterapie je přesné určení rozsahu nádoru a tedy přesné zaměření místa pro aplikaci radioterapie. Významnou součástí léčby je též chemoterapie, která má však řadu nežádoucích účinků. Farmakoterapii pokročilého kolorektálního karcinomu v současné době představují starší cytostatika (5-fluorouracilu, leukovorin, ftorafur), cytostatika III. generace (oxaplatina, irinotekan, kapecitabin, raltitrexed) a cílená biologická léčba (bevacizumab, cetuximab). V nejbližších letech lze očekávat registraci nových přípravků. (Prochotský , 2006; Vyzula, 2007; Richter 2008; Ćwierotka, 2008; Kiss, č.1-2, 2008)

1.7 Metastazování kolorektálního karcinomu

Proces metastazování probíhá ve čtyřech etapách. V první fázi dochází k invazi nádoru do okolí, následuje transport nádorových buněk do organismu, nidace nádorových buněk a růst metastáz v novém mikroprostředí. (Vyzula, 2007)

Způsoby šíření nádoru:

a) Přímé šíření – postupná invaze tumoru do vnějších vrstev, může se šířit horizontálně (většinou cirkulární růst) i vertikálně.

- b) Lymfogenní šíření - nejčastější forma propagace nádoru
- c) Hematogenní šíření – uskutečňuje se prostřednictvím portální žíly u karcinomu tračníku (tvorba jaterních metastáz) a prostřednictvím hypogastrických žil a dolní duté žíly u karcinomu recta (tvorba plicních metastáz). Vzdálené metastázy se vyskytují nejčastěji v kostech, mozku, peritoneu a nadledvinách
- d) Intraperitoneální šíření – primární tumor proniká serózou střeva a nádorové buňky se implantují na peritoneu
- e) Intraluminární šíření – vzniká postupným transportem maligních buněk z povrchu nádoru spolu se střevním obsahem do distálních částí střeva (Vyzula, 2007; Prochotský, 2006))

1.8 Prognóza

Prognostické faktory lze rozdělit na klasické ukazatele a prognostické faktory charakterizující biologickou aktivitu nádorového onemocnění. (Vyzula, 2007)

Klasický ukazatel:

- Staging – hloubka invaze a generalizace nádoru, řadí se mezi nejdůležitější u pacientů s kolorektálním karcinomem
- Reziduální nádor – výsledky multicentrických analýz poukazují na důležitost přítomnosti (R1, R2) či nepřítomnosti (R0) reziduálního nádoru, po primární terapii je významný nezávislý prognostický faktor
- Histologický nález – méně diferencované nádory mají obecně horší prognózu. Přítomnost koloidní složky intravaskulární propagace nádorových buněk a lymfatická či pleurální invaze mají též vliv na prognózu onemocnění
- Lokalizace nádoru – nádory rekta mají obecně horší prognózu, především nádory lokalizované v distální třetině
- Komplikace – např. obstrukce či penetrace

Názory na ostatní diskutované faktory (např. věk, pohlaví, diabetes mellitus,..), které mohou mít vliv na přežití jsou kontroverzní a vyžadují další studie. (Vyzula, 2007)

2 Biologická léčba kolorektálního karcinomu

Biologická léčba je jednou z modalit, kterou má k dispozici současná onkologie. Biologická léčba bývá také označována jako léčba cílená (targeted therapy). Pokroky v molekulární biologii umožnily identifikovat některé molekuly a procesy specifické pro nádorové buňky. Díky těmto výzkumům je možné zaměřit účinek protinádorových léčiv na konkrétní místa, jedná se tedy o cílenou léčbu. (Kiss, č.1, 2008)

Na rozdíl od chemoterapie, jejímž cílem je DNA (deoxyribonukleová kyselina) společná všem buňkám, tedy i těm zdravým. Je cílená terapie zaměřena na molekuly či procesy typické pro nádorové buňky. Vzniká tak nová generace léčiv, jejímž cílem je zasažení buňky na úrovni regulačních a signálních proteinů. Tím se zvyšuje nejen efekt vlastního zásahu, ale současně se snižuje riziko výskytu závažných nežádoucích účinků, které léčbu chemoterapií bezesporu provázejí. (Klener, 2010; DeVita, 2005)

Rozsáhlé klinické studie potvrdily přínos cílených léků a řada z nich je dnes již standardní součástí léčby. Nemocným s nádorem tlustého střeva či konečníku pomáhá biologická léčba významně prodloužit život. U pacientů s metastázami do jater může vlivem aplikace léčby dojít k významnému zmenšení ložisek, což v řadě případů umožní jejich chirurgické odstranění s nadějí na úplné uzdravení pacienta. (Richter, 2008)

2.1 Alternativy biologické léčby

Cílená molekulární biologická léčba vyžaduje přesnou identifikaci terčové struktury na molekulární úrovni. Základními nástroji cílené biologické léčby jsou monoklonální protilátky a nízkomolekulové jednozásahové nebo vícezásahové tyrosinkinázové inhibitory. (Klener, 2010)

2.1.1 Monoklonální protilátky

2.1.1.1 Klasické monoklonální protilátky

Moderní techniky genového inženýrství umožnily konstrukci protilátek obsahujících část myších a část lidských sekvencí aminokyselin, tzv. chimérické či humanizované MoAb (monoklonální protilátky). Vyrábět lze i čistě lidské protilátky. Čistě myší protilátky se označují koncovkou *-momab*, chimérické koncovkou *-ximab*, humanizované koncovkou *-zumab* a čistě lidské protilátky nesou koncovku *-mumab*.

V klinické praxi se nejčastěji používají protilátky chimérické. Kromě již zavedených a široce klinicky používaných protilátek, jako je rituximab (MabThera) nebo cetuximab (Erbitux) je do klinické praxe zaváděna řada nových. Nejširší paletu zavedených nebo zkoušených protilátek představují humanizované protilátky. Mnoho z nich je již součástí léčebných režimů. Nejčastěji se jedná o anti VEGF bevacuzimab (Avastin) nebo jeho fragment ranibizumab určený pro nitrooční aplikaci. Mnoho dalších protilátek je v I. a II. fázi klinického zkoušení. Většina používaných protilátek zvyšuje účinnost chemoterapie. (Klener, 2010)

2.1.1.2 Monoklonální protilátky nové generace

Bispecifické monoklonální protilátky

Obsahují dva různé Fab fragmenty (fragment antipody binding) a mají tudíž schopnost vázat dva odlišné antigeny.

Dle způsobu přípravy se dělí:

a) Trifunkční protilátky

Jsou připravené klasickou hybridomovou technikou. Trifunkční protilátky obvykle jedním Fab fragmentem vážou nádorový antigen, zatímco druhým Fab fragmentem atrahují T- lymfocyty do místa nádoru. Prostřednictvím Fc fragmentu mají schopnost aktivovat pomocné buňky (mikrofágy, dendritické buňky) a indukovat ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity). (Klener, 2010)

b) Diabodies

Připraveny rekombinantně. Diabodies mohou být bivalentní monospecifické nebo bivalentní bispecifické. Výhodou diabodies je jejich malá molekulární hmotnost v porovnání s klasickou protilátkou. Nevýhodou je především absence Fc fragmentu. Rekombinantním spojením mohou vznikat i multivalentní či multispecifické protilátky nazývané triabodies, tetrabodies. (Klener, 2010)

c) Imunocytokiny

Jedná se o fúzní proteiny cytokinů a monoklonálních protilátek, u nichž se předpokládá kombinace terapeutického účinku protilátky s lokální imunostimulací v místě nádoru. (Klener, 2010)

d) Peptibodies

Rekombinantně připravené fúzní proteiny Fc fragmentů IgG s polypeptidy vykazujícími vazebnou afinitu vůči specifickým molekulám (ligandů, receptorům). (Klener, 2010)

e) Intrabodies

Neutralizační intracelulární protilátky, odrážejí nové možnosti genové terapie a reprezentují další účinný nástroj posttranslační inhibice proteinové exprese. (Klener, 2010)

f) Chimérické imunoreceptory

Jsou další perspektivní alternativou terapeutického využití MoAb. MoAb specifické pro určitý růstový faktor se mohou svým modifikovaným Fc fragmentem vázat na povrch nádorových buněk. Zde fungují jako tzv. decoy receptory neboli falešné imunoreceptory, což vede k depleci klíčových stimulačních molekul z nádorového mikroprostředí. (Klener, 2010)

2.1.2 Inhibice receptorových tyrozinkináz

Představují klíčové receptorové struktury extracelulárních mitogenních signálů (růstových faktorů). Řadíme sem rodinu EGFR/ERBB/HER (epidermal growth factor receptor/erythroblastosis receptor B/human epidermal growth factor receptor) zahrnuje čtyři druhy receptorů: EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERBB3/HER3/ a ERBB4. Vazba EGF na EGFR vede k jeho dimerizaci a následné autoaktivaci. Kromě EGF se na EGFR váže také TGF α , který s EGF sdílí cca 40% sekvenční homologii. Po navázání ligandů (EGF či TNF α) dochází k fosforylaci tyrozinových zbytků C-terminálních částí dimerizovaného receptoru, které slouží jako dokovací místa specifických cytoplazmatických proteinů obsahujících tzv. SH2 doménu (SRC homology 2). Zvýšená exprese či mutace receptorů z rodiny EGFR hraje zásadní roli v maligní transformaci celé řady karcinomů. (Klener, 2010; DeVita, 2005)

Z protilátek cílených na extracelulární receptorovou doménu EGFR/ERBB1/HER-1 se v klinické praxi používá cetuximab (Erbix) a panitumumab (Vectibix), zejména v léčbě kolorektálního karcinomu, kdežto anti-ERBB2/HER2/NEU protilátka trastuzumab (Herceptin) se využívá k léčbě karcinomu prsu s overexpresí ERBB2/HER2/NEU. Z nízkomolekulárních kinázových inhibitorů se používá gefitinib (Iressa) a erlotinib (Tarceva) specificky blokuje EGFR/ERBB1/HER1. Nadějným terapeutickým přístupem se zdá být též duální inhibice signální dráhy (například trastuzumab + lapatinib v terapii pokročilého karcinomu prsu se zvýšenou expresí ERBB2/HER2/NEU). (Klener, 2010)

2.2 Princip účinku

Nejčastěji používané biologické léky jsou zaměřené proti receptorům umístěným pouze na povrchu nádorových buněk. Jiné biologické léky dokážou zablokovat reakci, která po aktivaci receptorů v buňkách probíhá a vede k množení nádorové buňky. Další skupina biologických léčiv ovlivňuje cévy, které se tvoří uvnitř nádoru, a tím brání zásobování nádorových buněk živinami. (Klener, 2010)

cílové struktury inhibitorů:

- EGFR – Epidermal Growth factor receptor
- PDGFR – Platelet Derived – Growth factor
- VEGFR – Vascular Endothelial Growth factor receptor
- FGFR – Fibroblasts – Growth- factor receptor

Monoklonální protilátky mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů či solubilních proteinů. Mezi nejčastější cílové antigeny patří membránové proteiny (např. CD20, CD52, CD80 aj.), receptory pro růstové faktory (např. VEGFR, EGFR), adhezivní molekuly (např. integriny) a další. MoAb používané v protinádorové terapii patří většinou do třídy IgG a jsou zpravidla monospecifické, tj. obsahují dvě identická vazebná ramena. Nově jsou konstruovány též MoAb nové generace (bispecifické a trifunkční protilátky), intrabodies (intracelulární protilátky), chimérické imunoreceptory, imunocytokiny (konjugáty MoAb a cytokinů). (Klener, 2010; Syrová, 2005)

Specifický účinek

- blokáda aktivace receptoru
 - protilátka proti HER2 – HERCEPTIN (trastuzumab)
 - protilátky proti EGFR – ERBITUX (cetuximab), VECTIBIX (panitumab)
- inhibice angiogeneze
 - inhibice vazby VEGF – AVASTIN (bevacizumab)
- inhibice tyrosinkináz
 - GLIVEC (imatinib), SUTENT (Sunitinib), TYVERB (lapatinib)
- indukce apoptózy – YM 155

2.3 Možnosti a mechanismus účinku u kolorektálního karcinomu

Průlom, který přinesl zlepšení prognózy pro pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem, znamenalo zavedení biologických léčiv cetuximabu, bevacizumabu a panitumumabu do klinické praxe. Bevacizumab se aplikuje pouze v kombinaci s chemoterapií. Cetuximab je možné aplikovat jak v monoterapii, tak v kombinaci s cytostatiky. Panitumumab je prozatím indikován pouze v monoterapii. (Klener, 2010)

2.4 Prognostické faktory

2.4.1 Onkogen K-ras

2.4.2 EGFR

2.4.3 VEGF

2.4.1 Onkogen K- ras

K-ras je humánní homolog virového onkogenu Kirstenova krysího sarkomu kódující GTP (guanosin-5'- trifosfát) vázající protein, který se sám inaktivuje pomocí cyklické přeměny makroergní vazby GDP na GTP jako odpověď na stimulaci povrchových receptorů, včetně EGFR. (Petruželka, 2008)

K-ras onkogen kóduje protein, který hraje významnou roli v signální cestě spouštěné EGFR (epidermal growth factor receptor), významné pro vývoj a progresi nádorových onemocnění. Regulační onkogen K- ras se v nádorech objevuje ve dvou různých typech, jednou jako „ normální“ nemutovaný K-ras protein, známý jako onkogen divokého typu – wild type K-ras, nebo abnormální – mutovaný K-ras. V nádorech s mutovanou verzí K-ras je tento permanentně „zapnut“ bez aktivace cestou EGFR, kdežto v nádorech s divokým typem K-ras je tento protein pouze přechodně aktivován pře EGFR. Stav receptoru K-ras (mutovaný X nemutovaný –divoký) je indikátorem prognózy a prediktorem odpovědi na některé léky. U nemocných s kolorektálním karcinomem jich 65% má nádor s K-ras genem divokého typu, 35% má mutovanou verzi. Průkaz nemutovaného genu – divokého wild typu K-ras je podmínkou pro indikaci léčby cetuximabem a panitumumabem kolorektálního karcinomu. Vyšetření mutace K-ras zajišťují akreditované laboratoře. (Petruželka, 2008; Fínek, 2009)

2.4.2 EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) byl objeven a poprvé klonován v roce 1984. Jeho deregulace byla zjištěna u řady nádorů. Zvýšená exprese EGFR je součástí fetotypu nádorů vycházejících primárně z epiteliálních tkání. (Kocák, 2008)

EGFR je transmembránový receptor, který se ve zvýšené míře produkuje u pacientů s některými typy nádorů. Kolorektální karcinom exprimuje EGFR ve zvýšené míře v 72 – 82% a v případech metastatického onemocnění až v 89%. EGFR je členem receptorových tyrozínkináz, které zabezpečují růst, diferenciaci a proliferaci buněk. Je to protoonkogen, který se účastní na proliferaci nádorových buněk. Na dvojici EGFR se vážou ligandy (růstové faktory) a vytvářejí s nimi diméry, které iniciují vedení signálu proliferace do jádra buněk. (Moroni, 2005; Kocák, 2008)

Význam EGFR u lidských nádorů je:

- EGFR hraje důležitou úlohu v regulaci buněčného dělení a nádorového růstu
- EGFR je důležitým faktorem proliferace malignit
- EGFR je potenciální marker horší prognózy, metastazování a zkrácení doby života pacienta
- Inhibice EGFR na nádorových buňkách může inhibovat růst a progresi nádorů exprimujících EGFR

EGFR se účastní na progresi karcinomů včetně kolorektálního. Zvyšuje riziko vzdálených metastáz a zkracuje dobu života pacienta. Vysoké hodnoty exprese i EGFR ve většině případů korelují se špatnou prognózou pacienta. Je tedy logické snažit se inhibovat EGFR, a tím ovlivňovat progresi karcinomu. Látky, které mají potencionální schopnost inhibovat EGFR, by měly inhibovat fosforylaci, vedení signálu stimulujičích proliferaci buněk a potencovat účinnost chemoterapie a radioterapie. Na detekci EGFR se nejčastěji využívá imunohistochemie. Výhodou je jednoduchost, rychlost, cena, spolehlivost a dostupnost metody. (Moroni, 2005)

2.4.3 VEGF

Novotvorba cév je klíčovým procesem ve vývoji a diseminaci maligních nádorových buněk. VEGF účinkuje na tvorbu nových krevních cév a na přežití nezralých krevních cév vazbou na dva strukturálně příbuzné membránové receptory tyrozínu - VEGFR-1 a VEGFR-2. Tyto receptory jsou exprimované endoteliálními buňkami ve stěně krevní cévy. Vazba

VEGF na ně spouští kaskádu signálů, které stimulují růst vaskulárních endoteliálních buněk, jejich přežití a proliferaci. (Kocáková, 2008)

Angiogeneze

Pojem angiogeneze se zrodil v roce 1787. Jako první studoval proces růstu krevních cév britský chirurg Hunter. O 150 let později tento jev též popsal bostonský patolog Hertig. V roce 1971 Folkman publikoval svou teorii vazby mezi angiogenezí a růstem nádoru, ale odborné lékařské kruhy ji nepřijali. V roce 1989 Ferrara identifikoval vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), jako klíčový růstový faktor procesu angiogeneze. (Klener, 2010)

V následujících letech vědecké práce prokázaly závislost nádorového růstu na dostatečné tvorbě cévního zásobení nádoru. Rostoucí nádorové ložisko může bez cévního zásobování dosáhnout velikosti maximálně 1 - 2 mm³. Zásobování živinami a kyslíkem probíhá jednoduchou difuzí. Při dalším růstu ale již prostá difuze nestačí. Dochází k zahájení procesu angiogeneze označovanému jako tzv. angiogenní switch. Objevuje se nový fenotyp buňky se zvýšenou produkcí angiogenních faktorů. Jedná se o složitý proces, v němž dochází k vzájemnému působení angiogenních a antiangiogenních faktorů. Mezi hlavní iniciátory angiogeneze patří vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), růstový faktor pro fibroblasty (bFGF) a růstový faktor (TGF-β). VEGF reguluje vaskulární proliferaci a permabilitu. Vlastní účinek je zprostředkován pomocí tyrozinkinázových receptorů, které se nacházejí výhradně na endoteliích cév. (Klener, 2010)

Bevacuzimab (Avastin) je prvním lékem používaným v klinické praxi. Inhibuje angiogenezi – růst krevních cév zásobujících nádorovou tkáň. Bevacuzimab je cíleně zaměřen na protein VEGF, který je klíčovým mediátorem angiogeneze. Zastavením tvorby cév dochází k zablokování přívodu krve, který je důležitý nejen pro růst nádoru, ale také pro jeho metastazování. Podle nejnovějších zjištění však jeho efekt spočívá dříve v normalizaci novotvorby cév, jako jejich inhibici. (Susman, 2005)

3 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky biologické léčby jsou závislé na aplikovaném preparátu, dávce a reakci vlastního organismu. Příznaky je možné rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří nežádoucí účinky celkové. Při vlastním podání biologické léčby může vzniknout alergická reakce různého stupně. Projeví se kožní kopřivkou, otokem tkání, ztíženým dýcháním a poklesem krevního tlaku. V extrémním případě může dojít ke ztrátě vědomí a šokovému stavu. Bezprostředně, ale i s odstupem 1 až 2 dnů po podání biologické léčby se může dostavit horečnatá reakce. Ve většině případů odezní spontánně. V průběhu léčby se mohou objevit příznaky podobné chřipce – bolesti kloubů, svalů a zad. (Klener, 2010)

Nežádoucí projevy odezní většinou brzy po přerušení léčby. Kvalita života tak není při tomto způsobu léčby významným způsobem negativně ovlivněna. Kvalita života se nejčastěji hodnotí dle Performance status (viz. Příloha č. 3). V době aplikace biologické léčby se mohou vyskytnout výkyvy krevního tlaku. Jak ve smyslu poklesu tlaku krve – projevujícího se slabostí, závratí, bolestí hlavy. Tak ve smyslu zvýšení krevního tlaku – projevujícího se pocitem vnitřního napětí, bušením srdce, bolestí hlavy, nevolností, závratí. (Klener, 2010)

„U nemocných starších 65 roků jsou nežádoucí účinky častější. Jsou pestřejší, ale nejsou závažné. Je to dyspepsie, zácpa, změna hlasu, nadměrné slzení, poněkud častější jsou u těchto nemocných tromboembolické komplikace“. (Klener, 2005, str. 4)

Celkové nežádoucí účinky biologické léčby:

- únava, slabost, nespavost
- nevolnost, nechutenství, zvracení
- nevykonnost, nesoustředěnost
- bolesti hlavy

Druhá skupina nežádoucích účinků se projevuje v místě aplikace. V průběhu aplikace biologické léčby žilní cestou může únik léku mimo žílu způsobit poškození okolních tkání. Zánět žíly, její poškození či pouhé podráždění může vzniknout, i v případě, že lék mimo žílu neunikne. Nejčastěji se projeví dráždivými pocity v průběhu žíly, bolestí, zarudnutím nebo místním zduřením na končetině. Aplikace biologické léčby zvyšuje riziko vzniku trombóz. (Klener, 2010)

4 Preparát Avastin (Bevacizumab)

4.1 Uvedení preparátu Avastin do klinické praxe

Léčba kolorektálního karcinomu bevacuzimebem byla oficiálně v České republice zahájena v roce 2005. (Vyzula, 2009)

4.2 Charakteristika preparátu

Bevacuzimab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti VEGF. V případě, že nádor má nedostatečné množství kyslíku začne vylučovat látku zvanou vaskulární endotelový růstový faktor. Prostřednictvím tohoto faktoru dochází k růstu cév směrem k nádoru. Takto nově vytvořená a ne zcela funkční cévní síť dodává do nádoru dostatečné množství kyslíku a živin, které přispívají k dalšímu rychlému růstu nádorové masy. Unikátní účinek léku je založen na zachycení cévního růstového faktoru. Cévy poté nerostou směrem k nádoru. Pokud již nádor stihl cévní řečiště založit, mohou některé nedávno vzniklé cévy působením bevacuzimabu zcela vymizet. Další výhodou bevacuzimabu je přechodné zlepšení toku krve nádorovou cévou. Normalizací cévního řečiště v nádoru se v době léčbylepší přísun chemoterapie do dříve nepřístupných oblastí nádoru. (Klener, 2010, Klener, 2008)

4.3 Indikace

Léčba je indikována u nemocných, jejichž stav tělesné výkonnosti (performace status) je v rozmezí nula až jedna, u nemocných starších osmnácti let a u nemocných s adekvátními hematologickými, renálními a hepatálními funkcemi. U pacientů starších šedesáti pěti let je třeba zvážit zvýšené riziko vzniku arteriálních embolií. Je kontraindikován u pacientů s metastázami v CNS (centrální nervová soustava). Avastin je doporučeno používat především v první linii léčby v kombinaci s irinotekanem, oxaplatinou nebo fluoropyrimidiny. Pokud nebyl Avastin použit v první linii, je možné jej použít v linii druhé v kombinaci. Avastin je nutné podávat do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity i při přerušení souběžné chemoterapie. (Klener, 2010)

Avastin má téměř univerzální mechanismus účinku, protože prakticky všechny nádory budují prostřednictvím cévního růstového faktoru svoji cévní síť, která jim přináší další živiny a kyslík. Navíc taková cévní nádorová síť usnadňuje i metastazování. Jednotlivé buňky se uvolní do cévy v nádoru a jsou unášeny do míst, kde najdou příznivé prostředí, usadí

se a opět rostou. Avastin ovlivňuje tento mechanismus u všech nádorů, které používají cévní endoteliální růstový faktor k zajištění vlastní výživy. V současnosti je registrován k léčbě čtyř druhů zhoubných nádorů: nádor tlustého střeva a konečníku, ledvin, prsu a nemalobuněčného plicního karcinomu. (Klener, 2010, Klener 2009 (online))

4.4 Dávkování

Doporučená dávka Avastinu je 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé dva týdny nebo 7,5 mg/kg každé tři týdny. Snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků se nedoporučuje. První dávka by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. První dávka Avastinu musí být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před chemoterapií nebo po ní. Avastin nemá být podáván jako bolus v nitrožilní injekci ani jako bolusová injekce, infuze nesmí být podávána s roztoky glukózy ani s nimi míchána. (Holíková, 2006)

4.5 Kontraindikace

Kontraindikací léčby je pouze přecitlivělost na bevacuzimab nebo na rekombinantní protilátky, přecitlivělost na pomocné látky v galenickém přípravku a metastázy do CNS. Nedoporučuje se podávat lék gravidním ženám. Nelze totiž vyloučit průnik bevacuzimabu placentární bariérou a tím inhibici angiogeneze u plodu. Není známo, zda bevacuzimab proniká do mateřského mléka, ale při laktaci se léčba bevacuzimebem nedoporučuje. Bevacuzimab není kancerogéní, u žen může omezit fertilitu. (Klener, 2008)

4.6 Nežádoucí účinky

Avastin je obecně dobře tolerován. Mohou se však vyskytovat nežádoucí účinky, jako např. hypertenze, tromboembolické nemoc, krvácení, zhoršené hojení ran, proteinurie, velmi vzácně perforace střeva či reverzibilní syndrom zadní leukoencefalopatie. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích byly astenie, průjem, nauzea a blíže nespecifické bolesti. (Búchler, 2008)

Hypertenze bývá mírného stupně a je, jak se zdá, závislá na výši podané dávky. Většinou dobře reaguje na běžnou antihypertenzní léčbu a jen výjimečně je důvodem k přerušení léčby bevacuzimabem. Přesto je vhodné hodnotu krevního tlaku pravidelně kontrolovat. Mechanismus jejího vzniku se vysvětluje tím, že bevacuzimab blokádu VEGF zruší jeho účinek na zvýšenou produkci oxidu dusného, který má vazodilatační účinky. Následná

vazokonstrikce se pak může podílet na vzniku hypertenze. Proteinurie bývá rovněž velmi mírná (častěji se vyskytuje u nemocných s hypertenzí) a jen vzácně může způsobit vznik nefrotického syndromu. Léčbu bevacuzimebem se doporučuje přerušit pouze při ztrátách bílkovin nad 2g/24 hodin. (Klener, 2010)

Zvláštní pozornost je třeba věnovat nemocným s tromboembolickými komplikacemi, neboť léčba bevacuzimabem může tyto symptomy sama indukovat. Byly zaznamenány žilní i arteriální trombózy. Nedoporučuje se podávat bevacuzimab před plánovaným chirurgickým výkonem. Zahájení léčby se doporučuje po operaci oddálit o 28 dnů. U metastazujících nádorů se v souvislosti s léčbou může objevit krvácení. Jedná se nejčastěji o krvácivé projevy mírného stupně (nejčastěji epistaxe nebo krvácení do kůže). Nepříjemnou komplikací léčby může být perforace v gastrointestinálním traktu s následným intraabdominálním abscesem. Projeví se bolestí břicha, nevolností a obstipací. Vznik těchto komplikace hrozí zejména u nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem. U nemocných starších šedesáti pěti let jsou nežádoucí účinky častější. Jsou pestřejší, ale nejsou závažné. Jedná se nejčastěji o dyspepsii, zácpu, změnu hlasu, nadměrné slzení, poněkud častější jsou u těchto nemocných tromboembolické komplikace. (Vyzula, 2009)

V laboratorním nálezu se léčba bevacuzimabem projeví některými odchylkami, jako je leukopenie, hypokalemie, hypofosfatémie nebo mírná hyperglykémie. (Klener, 2010)

4.7 Studie s Avastinem

První studie s Avastinem byly provedeny v kombinaci se základními léky proti nádoru tlustého střeva a konečníku (5-fluorouracilem a irinotekanem). Tato kombinace byla také příslušnými úřady po celém světě chválena pro použití. Výsledky randomizované studie III. fáze předběžně udávají prodloužení mediánu přežití z 10,7 na 12,5 měsíců. (Susman, 2005)

Program avastin vznikl v roce 2005 jako klinický registr pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem léčených avastinem. Cílem projektu je sledování celkového počtu pacientů léčených avastinem a sběr epidemiologických a klinických dat pacientů, které umožňují sledovat bezpečnost a efektivitu léčby tímto biologickým preparátem. (Vyzula, 2009)

5 Preparát Erbitux (Cetuximab)

5.1 Uvedení preparátu Erbitux do klinické praxe

Cetuximab byl schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu po selhání cytotoxické léčby obsahující irinotekan v roce 2004. (Klener, 2010)

5.2 Charakteristika preparátu

Cetuximab je chimérická monoklonální IgG 1 protilátka, která je produkována za využití buněčné linie buněk (Sp2/0) pomocí rekombinantní DNA technologie. Váže se na extracelulární doménu EGFR, a tím blokuje vazbu přirozených ligandů stimulačních růstových faktorů EGF a TGF-alfa. (Melichar, 2007)

Podstatou protinádorového účinku je blokáda signálu transdukce, která způsobí inhibici růstu nádoru a vede k apoptóze. Dalším účinkem je inhibice produkce angiogenních faktorů a imunitními buňkami zprostředkovaná cytotoxicita (antibody – dependent cell cytotoxicity – ADCC). Protilátka nepůsobí přímo cytotoxicky, pouze zprostředkovává rozpoznání nádorové buňky cytotoxickými NK- buňkami. Po navázání na receptor zabraňuje jeho aktivaci a následnému šíření signálu, který spouští řadu biochemických reakcí do nitra buňky. Tím je omezen jak invazivní růst nádoru do okolních tkání tak tvorba vzdálených metastáz. (Fínek, 2007; Vítek, 2006)

5.3 Indikace

Cetuximab je možné použít v druhé a další linii léčby, v kombinaci s irinotekanem, pokud v předchozí léčbě došlo k selhání irinotekanu. Podmínkou podání je pozitivita vyšetření EGFR HER 1 receptoru. U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem se erbitux používá v kombinaci s chemoterapií nebo jako samostatná látka. Je doporučeno, aby detekci mutačního stavu genu KRAS prováděla laboratoř, která má zkušenosti s prováděním tohoto testování s použitím akreditované testovací metody. (Petruželka, 2005; Vítek, 2006)

5.4 Dávkování

U všech indikací se erbitux podává jednou týdně. První dávka je 400 mg/m² tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou 250 mg/m². Chemoterapeutické látky nesmí

být aplikovány dříve než jednu hodinu po ukončení infuze s cetuximabem. Je doporučeno provádět léčbu cetuximabem pouze do progresu základního onemocnění. U pacientů vyššího věku není nutná úprava dávkování, ovšem zkušenosti s podáváním u pacientů starších 75 let a více jsou omezené. Po aplikaci jedné dávky je poločas v séru 66 - 72 hodin, což umožňuje týdenní aplikaci. Dávkování, nebo doporučené úpravy dávkování současně používaných chemoterapeutických látek se řídí podle informací uvedených k těmto léčivým přípravkům, nesmí být podávány dříve než jednu hodinu po ukončení infuze s cetuximabem. (Holíková, 2006)

V průběhu aplikace infuze a minimálně hodinu po jejím ukončení je nezbytné pečlivé monitorování pacienta. Před aplikací musí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminika a kortikosteroidů. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí. (Petruželka, 2008)

5.5 Kontraindikace

Erbitux je kontraindikovaný u pacientů se známou závažnou (3° nebo 4°) reakcí z přecitlivělostí na cetuximab. Je důrazně doporučeno, aby byl erbitux podáván v průběhu těhotenství, nebo ženám, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, pouze v případě, že potenciaální přínos léčby převáží možné riziko pro plod. Je doporučeno, aby ženy v průběhu léčby erbituxem a dva měsíce po poslední dávce nekojily, protože není známo, zda je cetuximab vylučován do mateřského mléka. (Melichar, 2007)

5.6 Nežádoucí účinky

Typickým nežádoucím účinkem je akneiformní exantem, který se vyskytuje u více než 80% případů. Tento nežádoucí účinek bývá spojen s lepší léčebnou odpovědí na podání cetuximabu. (Kiss,č.1, 2008)

Významným nežádoucím účinkem je alergická reakce spojená s aplikací infuze. Příznaky se obvykle objevily v průběhu první infuze a do jedné hodiny po ukončení infuze. Mohou se objevit po několika hodinách, nebo při následných aplikacích infuzí. Během infuze, nebo do hodiny po ní, se může objevit bronchospasmus, kopřivka, hypotenze se ztrátou vědomí. Je doporučeno věnovat zvláštní pozornost pacientům se sníženým výkonnostním stavem a pacientům, u kterých se vyskytuje onemocnění srdce a plic. Hypomagnezémie se vyskytuje u více než 10% pacientů. (Brančíková, 2008; Kocáková, 2005)

6 Panitumumab (Vectibix)

6.1 Uvedení preparátu Panitumumab do klinické praxe

Poprvé byl schválen již v roce 2006 americkým Úřadem pro potraviny a léčiva. O rok později byl registrován i Evropskou lékovou agenturou. V České republice je dostupný v přípravku vectibix, a to ve formě koncentrátů určených k intravenóznímu podání. V klinické praxi se objevil v roce 2008. (Fínek, č.5, 2008)

6.2 Charakteristika preparátu

Jedná se o rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátku IgG2, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na lidský EGFR. Panitumumab se váže na ligandy – vázající extracelulární doménu receptoru epidermálního růstového faktoru. Vazba panitumumabu na EGFR vede k inhibici buněčného růstu, indukci apoptózy a snížení produkce interleukinu 8 a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. (Fínek, č.5, 2008)

6.3 Indikace

Panitumumab je určen v monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, vykazujícím expresi nemutovaného onkogenu K-ras. U nemocných, kde selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaplatinu a irinotecan. (Fínek, 2009)

6.4 Dávkování

Panitumumab je určen pro intravenózní aplikaci v dávkování 6mg/kg tělesné hmotnosti. Aplikuje se v infuzi jednou za dva týdny. (Fínek, č.2, 2008)

6.5 Kontraindikace

Hlavní kontraindikací je přecitlivělost na složky přípravku, intersticiální pneumonitida nebo plicní fibróza. Během léčby Panitumumabem a šest měsíců po jejím ukončení je indikována ochrana před početím, neboť IgG mohou procházet placentární bariérou do plodu. Protilátky procházejí i do mateřského mléka, proto při léčbě a dva měsíce po jejím ukončení je kojení kontraindikováno. (Neuwirthová, 2008)

6.6 Nežádoucí účinky

Obecně je dobře snášen, nevyžaduje premedikaci. Nejčastějšími zaznamenanými nežádoucími účinky byly kožní vyrážka, únava, nauzea/vomitus a pruritus. Mezi další udávané nežádoucí účinky patřily únava, bolesti břicha, nauzea, průjmy,... (Petruželka, 2005)

V mnoha studiích s panitumumabem byla častá kožní, slizniční nebo oční toxicita. Oční toxicita se objevuje ve formě konjunktivitidy, oční hyperémie, zvýšené lakrimace či podráždění očí. Pacientům se doporučuje nošení ochranných slunečních pomůcek, neboť sluneční záření může vyvolávat či zhoršovat výskyt kožních nežádoucích účinků panitumumabu. Přibližně u 90% pacientů léčených monoterapií se objevuje kožní toxicita. Klinicky se nejčastěji jedná o akneformní dermatitidu, rush, erytém, kožní exfoliaci, pruritus, suchost kůže, kožní figury či paronychia. Těžké formy kožní toxicity jsou komplikovány infekcí s formací abscesů (s nutností incize, drenáže) či septickými stavy a mohou vést až k úmrtí pacienta. Byly hlášeny i případy gastrointestinální toxicity jako stomatitida nebo orální mukozitida. (Neuwirthová, 2008; Petruželka, 2005)

Zvýšená toxicita léčby byla zaznamenána při kombinaci s bevacuzimebem a chemoterapií. Další kombinací nedoporučenou k aplikaci pro výskyt závažných toxických reakcí je aplikace s irinotekanem, bolusem 5-fluorouracilu a s leukovorinem. (Neuwirthová, 2008)

7 Ošetrovatelská problematika aplikace biologické léčby

Problematika biologické léčby z hlediska ošetrovatelství je profesně náročná. Setkáváme se s odbornými postupy přípravy biologických preparátů k aplikaci. Příprava musí probíhat zcela za aseptických podmínek pod odsavačem par. Příprava preparátu je řízena standardem ošetrovatelské péče. Součástí práce všeobecné sestry je edukace pacientů. Tématem edukace jsou především projevy nežádoucích účinků léků, způsob aplikace léku a nutnost pravidelných kontrol u lékaře.

Před vlastním podáním biologické léčby musí nemocný:

- oznámit jakoukoli změnu svého zdravotního stavu
- informovat lékaře o lécích, které aktuálně užívá a konzultovat jakékoli nasazení nových léků

Zajištění žilního přístupu:

Biologickou léčbu lze aplikovat přes periferní žilní kanylu. Nevýhodou je nutnost přepichování kanyly po uplynutí doby použitelnosti a riziko vzniku infekce. Jinou možností umožňující opakované nitrožilní podání je použití implantabilních portů. Tento vstup umožňuje opakovanou aplikaci léčiva. Pacient je však zatěžován naprosto minimálně. Minimalizuje se riziko vzniku infekce a aplikace biologického preparátu mimo cévní systém. Do podkoží je operačně vložena (implantovaná) komůrka napojená na hadičku vedoucí v podkoží do hluboké žíly. Lék se aplikuje po napíchnutí komůrky jehlou přes kůži. Arteriální port se proplachuje jednou za měsíc, venosní port se proplachuje jednou za dva měsíce. Implantabilní porty umožňují provést odběr krve. V rámci této diplomové práce jsem vypracovala standart aplikace biologické léčby (viz. Příloha č. 4). (Vorlíček, 2006)

Součástí náplně práce je též práce s aplikačními listy, lékařskou dokumentací a spolupráce v rámci prováděných výzkumů. Dokumentace musí být vedena přesně a pečlivě. Zaznamenaný musí být jakékoli změny zdravotního stavu, způsob aplikace léčiva, datum a série aplikace.

Před aplikací biologické léčby vždy zaznamenáváme hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence, výšku a váhu pacienta. Náplní práce sestry je též aplikace premedikace před samotnou aplikací biologické léčby. Léky jsou vždy aplikovány dle ordinace lékaře. Nejčastěji jsou aplikována antihistaminika. V průběhu aplikace monitoruje sestra nežádoucí

účinky. Jakoukoli změnu zdravotního stavu hlásí lékaři a zaznamená tento projev do dokumentace o aplikaci biologického preparátu. Následně aplikuje léky ordinované lékařem. Součástí náplně práce je též stanovení ošetřovatelských diagnóz v rámci ošetřovatelské péče. (Klener, 2010)

7.1 Ošetřovatelské diagnózy dle Nanda taxonomie II

V rámci ošetřovatelské péče se mohou vyskytnout následující ošetřovatelské diagnózy.

Aktuální Oš. Dg.

00002 Nedostatečná výživa

00013 Průjem

00093 Únava

00133 Chronická bolest

00134 Nauzea

00148 Strach

Potenciální Oš.Dg.

00004 Riziko infekce

00015 Riziko zácpy

00028 Riziko deficitu tělesných tekutin

00147 Riziko porušení kožní integrity

00155 Riziko pádu

(Marečková, 2006)

II. VÝZKUMNÁ ČÁST

8 HYPOTÉZY

Hypotéza č.1

Předpokládáme, že aplikace biologické léčby vede více k vzestupu hodnoty systolického tlaku než hodnoty diastolického tlaku.

Hypotéza č.2

Předpokládáme, že biologická léčba více ovlivňuje hodnoty krevního tlaku než hodnoty tepové frekvence.

Hypotéza č. 3

Předpokládáme, že nežádoucí účinky biologické léčby se častěji projevují u mužů než u žen.

Hypotéza č.4

Předpokládáme, že kvalita života pacientů léčených biologickou léčbou je u žen klasifikována stupněm 0 častěji než u mužů.

9 METODIKA VÝZKUMU

Podklady pro výzkumnou část této diplomové práce byly zjišťovány v Krajské nemocnici Pardubice. Výzkumnou metodou byl zvolen retrospektivní výzkum. Podklady pro výzkumnou část této práce jsem vyhledávala v aplikačních listech biologické léčby, lékařské a ošetrovatelské dokumentaci. Převážná většina informací byla čerpána z archivovaných dokumentací pacientů. Zbylé dokumentace byly zapůjčeny z onkologického centra. Základním předpokladem pro zařazení pacienta do výzkumu byla diagnóza kolorektálního karcinomu a zahájení biologické léčby. Celkový počet zkoumaných aplikací biologické léčby byl roven číslu 58. V rámci výzkumu jsem vyřadila dva pacienty pro nedostatečné informace ve zkoumané dokumentaci. Zjištěná data jsem zpracovala v programu Microsoft Excel 2007. Pacienti byli léčeni v časovém úseku od srpna roku 2004 do června roku 2009. Sběr informací proběhl v červnu roku 2009. Výzkumný vzorek tvořilo 56 pacientů onkologického centra. Do výzkumu bylo zařazeno 36 mužů (64,3 %) a 20 žen (35,7%).

Prvořadým úkolem bylo stanovení cílů práce a výzkumných hypotéz. Následně byl vypracován seznam otázek, které byly prokonzultovány s odbornou literaturou (Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii). Otázky byly doplněny o nové položky. Pro zaznamenání výsledků byla sestavena tabulka (viz příloha č. 5).

V rámci výzkumu jsem si stanovila jednotlivé výzkumné body. Které jsem následně rozdělila do kategorií.

1) Do první kategorie byly zařazeny identifikační údaje. Zajímalo nás pohlaví, věk, primární lokalizace nádoru a stupeň nádorového postižení. Pro zaznamenání stupně nádorové bolesti byla využita TNM klasifikace. Dále byl zjišťován aplikovaný preparát.

2) Druhou kategorii tvořily informace týkající se stavu pacientů před aplikací biologické léčby. Byly zjišťovány naměřené hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku, tělesná hmotnost a hodnota tepová frekvence před aplikací.

3) Třetí kategorii tvořily informace o hodnotě systolického a diastolického krevního tlaku a tepové frekvence po aplikaci léčiva. Dále byla zjišťována tělesná hmotnost po měsíční aplikaci biologické léčby.

4) Čtvrtou kategorií tvořily informace o nežádoucích účincích v průběhu aplikace. Zjišťovány byly medikamenty aplikované za účelem minimalizace nežádoucích účinků, nežádoucí účinky v místě aplikace léčby a hodnocení kvality života.

9.1 Testování hypotéz

Hypotézu chápeme jako určité tvrzení nebo formulovaný předpoklad, který vyjadřuje určitou představu o zkoumaném jevu. Statistická hypotéza je tvrzení o uvažovaném základním souboru. O tom, jaký je typ rozdělení jedné nebo více náhodných veličin. Toto tvrzení je buď správné nebo chybné. Protože prozkoumat všechny prvky základního souboru je většinou nemožné, prověřujeme platnost statistických hypotéz na základě výběrů pomocí statistických testů významnosti.

Abychom mohli statistickou hypotézu formulovat, musíme mít o zkoumané populaci určité základní informace. (Zvárová, 2004)

Obecný postup testování hypotéz:

1. Formulace nulové hypotézy (H_0). Jedná se o hypotézu, jejíž platnost chceme statisticky ověřit. Formulace musí být v souladu s cílem zkoumání.
2. Volba hladiny významnosti (p). Stanovení hranice, při které je platnost nulové hypotézy (H_0) málo pravděpodobná (neplatí) a tudíž rozdíl mezi porovnávanými veličinami je statisticky významný.
3. Volba statistického testu.
4. Vypočítání hodnoty testovacího kritéria.
5. Ve statistických tabulkách vyhledáme pro zvolenou hodnotu hladiny významnosti kritickou hodnotu.
6. Statistické rozhodování – v případě, že hodnota testovaného kritéria překročí kritickou hodnotu, zamítneme nulovou hypotézu na hladině významnosti. V opačném případě prohlásíme odchylku za nevýznamnou na této hladině a hypotézu potvrdíme.

(Zvárová, 2004)

Hypotézu č.1 a 2 ověřujeme pomocí statistických výpočtů. Data vyhodnocujeme pomocí testovací statistiky párového testu T. Hypotézy č.3 a 4 statisticky hodnotíme pomocí Chí-kvadrátu.

Průměr (P) - charakterizuje obecnou velikost zkoumaného jevu v daném souboru. Je určen

vztahem:
$$P = \frac{\sum x_i}{n}$$

Medián (M) - je hodnota prostředního čísla statistického souboru, který je uspořádán podle velikosti. Pro sudý počet měření je to průměr ze dvou prostředních hodnot. Pomocí mediánu stanovujeme střední hodnotu statistického souboru.

Směrodatná odchylka (SM) - udává rozptyl dat ve stejných jednotkách jako původní data a průměr. Má schopnost vymezit hranice, ve kterých se nachází určité množství statistických jednotek. Je určena vztahem:

$$SM = \sqrt{\frac{\sum (x_i - P)^2}{n}}$$

10 PREZENTACE VÝSLEDKŮ

Otázka č. 1 Rozložení výzkumného vzorku dle pohlaví

První stanovená otázka se věnovala procentuálnímu zastoupení mužů a žen ve výzkumném souboru. Výsledky dosažené po jejím vyhodnocení jsou zaznamenány v tabulce 1 a graficky znázorněny na obr. 1.

Tab.1 Rozložení výzkumného vzorku dle pohlaví

Pohlaví	Počet odpovědí	%
Muž	36	64,3
Žena	20	35,7
Celkový součet	56	100%



Obr.1 Graf rozložení výzkumného vzorku dle pohlaví

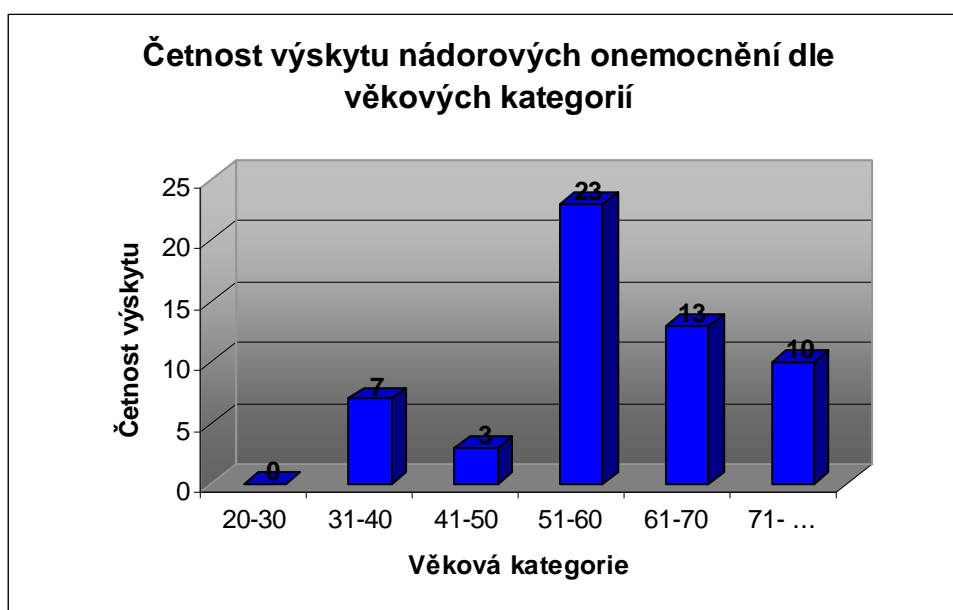
Celkový počet výzkumného souboru byl tvořen 56 pacienty. Výzkumný vzorek je rozdělen na 36 mužů (64,3%) a 20 žen (35,7%).

Otázka č. 2 Věkové rozložení výzkumného souboru

Druhá otázka se týkala věku respondentů. Zde jsem stanovila šest skupin dle věkového rozložení výzkumného vzorku (viz tab.2).

Tab. 2 Četnost výskytu nádorových onemocnění dle věkových kategorií

Věková kategorie	Počet odpovědí		Celkem	%
	ženy	muži		
20 - 30	0	0	0	0
31 - 40	1	6	7	12,5
41 - 50	3	0	3	5,4
51 - 60	11	12	23	41,1
61 - 70	4	9	13	23,2
71 a více	1	9	10	17,8
Celkový součet	20	36	56	100%



Obr. 2 Graf četnosti výskytu nádorových onemocnění dle věkových kategorií

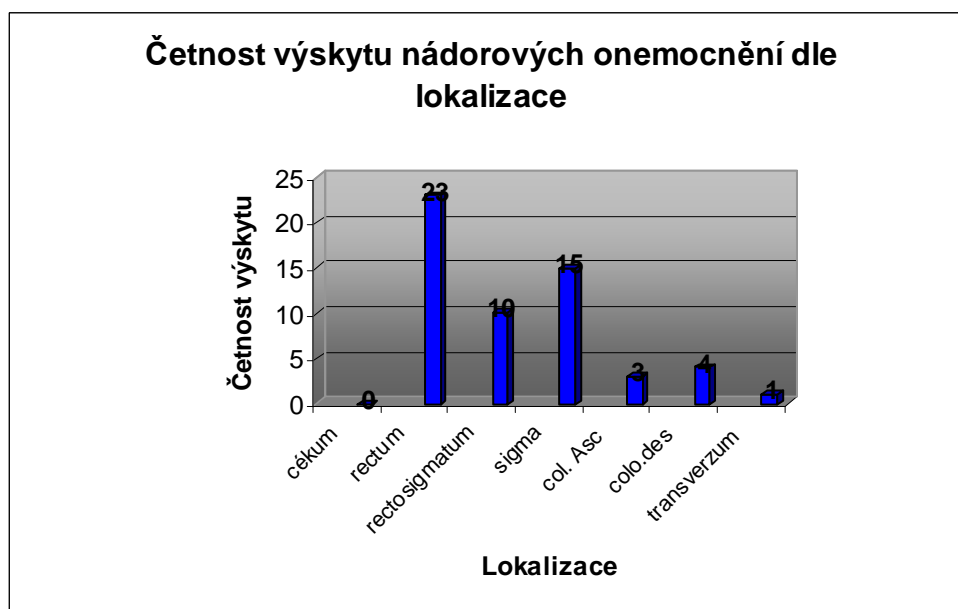
Kolorektální karcinom byl nejčastěji diagnostikován v období mezi 51 - 60 (41,1%) rokem života (viz obr. 2). Tuto kategorii tvoří 11 žen a 12 mužů. Zvýšená četnost výskytu je pozorována také mezi 61 - 70, 71 a více lety. Průměrný věk pacientů byl 59,77 let. Směrodatná odchylka věku respondentů ve výzkumném souboru je 11,27 let.

Otázka č. 3 Lokalizace primárního nádoru

Třetí otázka cíleně zjišťovala lokalizaci primárního nádoru. Nejčastěji byl ve výzkumném souboru nádor lokalizován v oblasti recta (viz tab. 3). Výsledky výzkumu jsou zobrazeny na obr. 3.

Tab. 3 Lokalizace primárního nádoru

Lokalizace	Počet odpovědí		Celkem	%
	ženy	muži		
Cékum	0	0	0	0
Rectum	6	17	23	41,1
Rectosigmoidum	3	7	10	17,8
Sigma	8	7	15	26,8
Colon ascendent	1	2	3	5,3
Colon transversum	0	1	1	1,9
Colon descendent	2	2	4	7,1
Celkový součet	20	36	56	100%



Obr. 3 Graf četnosti výskytu nádorového onemocnění dle lokalizace

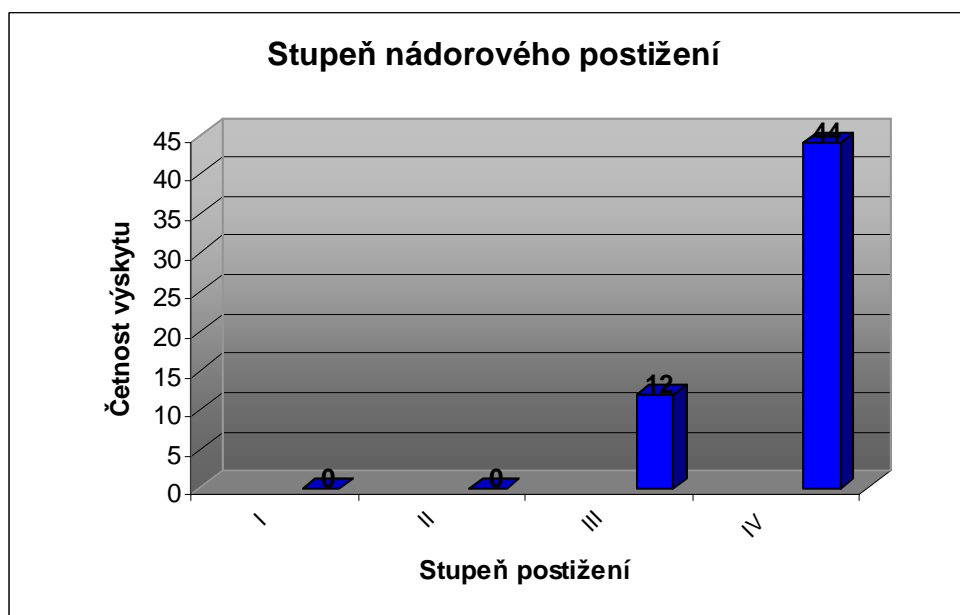
Z rozboru četnosti výskytu nádorového onemocnění je patrné, že mezi nejčastěji napadené lokality patří rectum, sigma a rectosigmoidum. Výskyt onemocnění u ostatních skupin je v řádu jednotek.

Otázka č. 4 Stupeň nádorového postižení

Čtvrtá otázka klasifikovala stupeň nádorové postižení dle klasifikace TNM (viz příloha 2). Daná klasifikace je rozdělena do IV stupňů (viz tab. 4). Z výzkumu vyplývá, že u biologické léčby byl klasifikován stupeň III. a IV (viz obr. 4). Výsledek výzkumného šetření potvrzuje předpoklady pro zahájení aplikace biologické léčby.

Tab. 4 Stupeň nádorového postižení

Stupeň nádorového postižení	Počet odpovědí	%
I.	0	0
II.	0	0
III.	12	21,4
IV.	44	78,6
Celkový součet	56	100%



Obr. 4 Graf stupně nádorového postižení

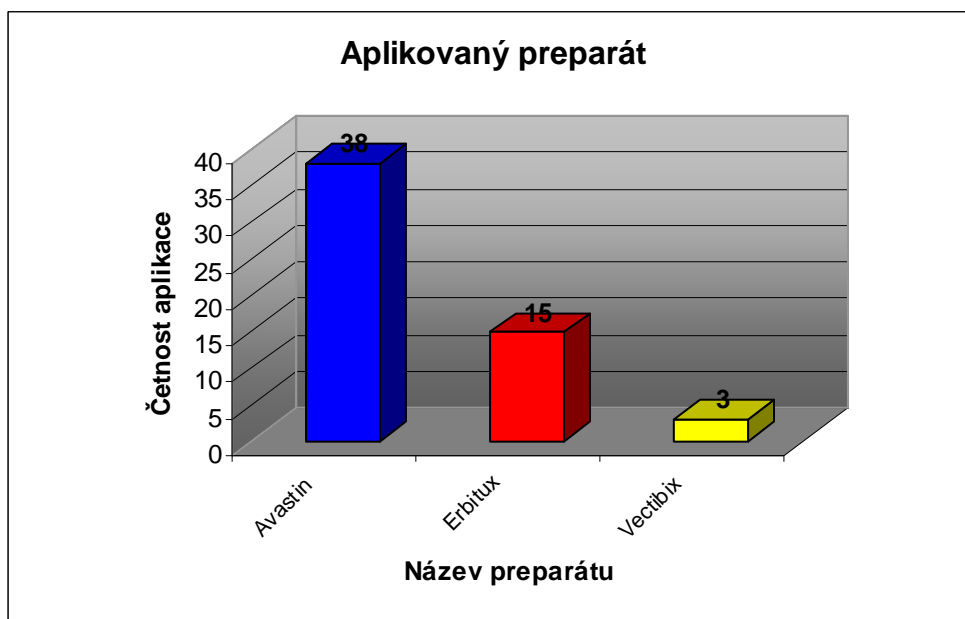
Čtvrtý stupeň nádorového postižení byl zaznamenán u 44 respondentů. Tato kategorie tvoří 78,6% výzkumného souboru. Nádorové postižení třetího stupně bylo u 12 respondentů. První a druhý stupeň nádorového postižení nebyl klasifikován.

Otázka č. 5 Aplikovaný preparát

Pátá otázka měla za cíl rozdělení výzkumného vzorku dle aplikovaného preparátu (viz tab. 5). Jednalo se o Avastin, Erbitux a Vectibix. Procentuální zastoupení je graficky znázorněno (viz obr. 5).

Tab. 5 Aplikovaný preparát

Aplikovaný preparát	četnost	%
Avastin	38	67,8
Erbitux	15	26,8
Vectibix	3	5,4
Celkový součet	56	100%



Obr. 5 Graf aplikovaných preparátů

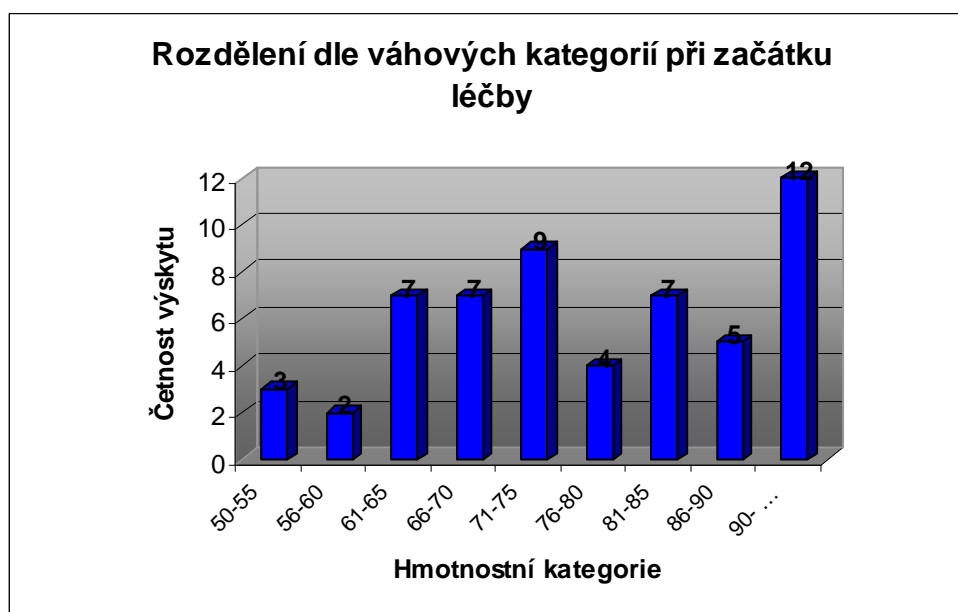
67,8 % respondentům byl aplikován Avastin. 15 respondentů výzkumného vzorku bylo léčeno Erbituxem a 3 respondenti Vectibixem. Z grafu je patrné, že léčba Avastinem je nejrozšířenější.

Otázka č. 6 Tělesná hmotnost v době zahájení léčby

Šestá otázka zjišťovala tělesnou hmotnost pacientů před zahájením aplikace biologické léčby. Zjištěné informace byly rozděleny do devíti kategorií (viz tab.6, obr. 6).

Tab. 6 Rozložení dle váhových kategorií při začátku léčby

Kategorie (v kg)	četnost	%
50 – 55	3	5,36
56 - 60	2	3,57
61 - 65	7	12,5
66 - 70	7	12,5
71 - 75	9	16,07
76 - 80	4	7,14
81 - 85	7	12,5
86 - 90	5	8,93
91 a více	12	21,43
Celkový součet	56	100%



Obr. 6 Graf rozdělení dle váhových kategorií při začátku léčby

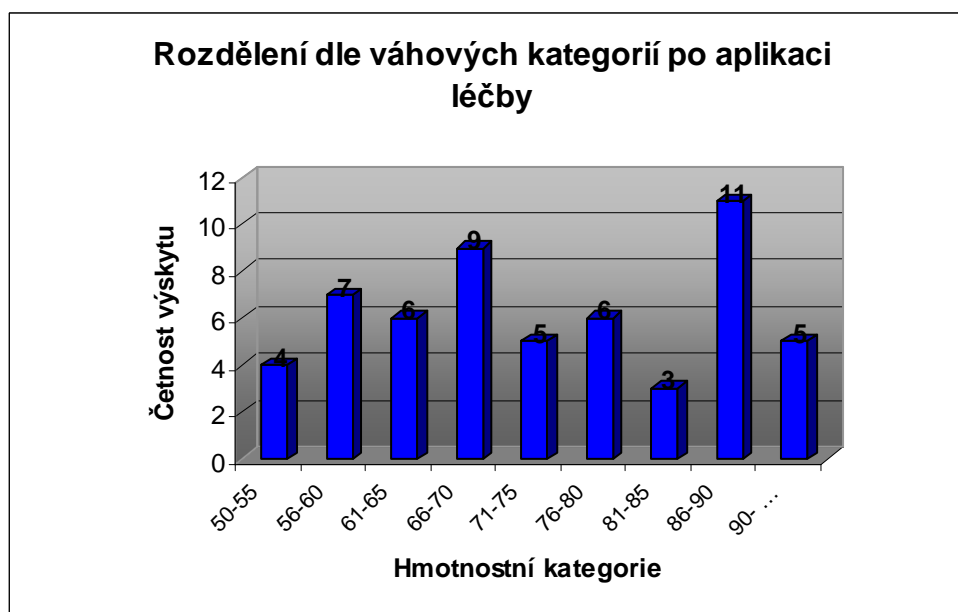
Modus daného souboru je 75 kg. Průměrná tělesná hmotnost respondentů před zahájením léčby je rovna 78,57 kg. Směrodatná odchylka průměrné tělesné hmotnosti před zahájením léčby je 14,66 kg.

Otázka č. 7 Tělesná hmotnost po jednom měsíci aplikace biologické léčby

Otázka sedm klasifikovala tělesnou hmotnost do jednotlivých kategorií po jednom měsíci aplikace biologické léčby (viz tab.6). Nejčastější kategorií byla kategorie 86 - 90 kilogramů (viz obr. 6).

Tab. č. 6 Rozložení dle váhových kategorií po jednom měsíci aplikace léčby

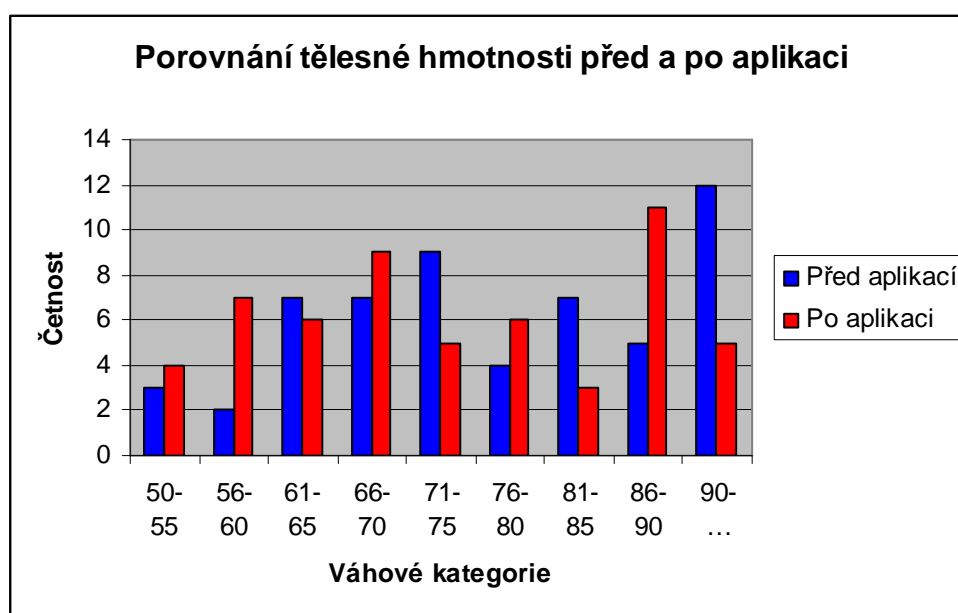
Kategorie (v kg)	Četnost	%
50 - 55	4	7,15
56 - 60	7	12,5
61 - 65	6	10,7
66 - 70	9	16,07
71 - 75	5	8,93
76 - 80	6	10,7
81 - 85	3	5,37
86 - 90	11	19,64
91 a více	5	8,94
Celkový součet	56	100%



Obr. 7 Graf rozdělení dle váhových kategorií po aplikaci léčby

Nejčetnější kategorií byly kategorie 86 - 90 kg. Zde bylo zaznamenáno 11 údajů. Druhou kategorií byla kategorie 66 - 70 kg s četností 9. Nejméně údajů bylo zaznamenáno v kategoriích 50 - 55 kg a 81 - 85 kg. Modus daného souboru je 90 kg. Průměrná tělesná hmotnost respondentů po měsíční aplikaci je rovna 76,196 kg. Směrodatná odchylka průměrné tělesné hmotnosti po měsíční aplikaci je 15,99 kg.

Porovnání tělesné hmotnosti před a po aplikaci léčiva



Obr. 8 Graf porovnání tělesné hmotnosti před a po aplikaci

Z grafu je patrné, že největší změny údajů byly zjištěny v kategorii 90 kg a více. Minimální změny tělesné hmotnosti byly zaznamenány v kategorii 50 - 55 kg. Lze říci, že ve většině případů došlo ke snížení tělesné hmotnosti v souvislosti s aplikováním biologické léčby.

Otázka č. 8 Hodnota systolického tlaku před zahájením aplikace léčiva

Otázka osm monitorovala hodnotu systolického tlaku před aplikací biologické léčby. Zjištěná data byla zařazena do devíti kategorií (viz tab.8). 23,2% zjištěných hodnot bylo zařazeno do kategorie 121 - 130 mmHg (viz.obr. 9).

Tab. 8 Rozdělení dle hodnoty systolického tlaku před zahájením aplikace léčiva

Hodnota systolického tlaku (v mmHg)	Absolutní četnost	Relativní četnost	Relativní četnost v %
80 - 90	0	0	0
91 - 100	3	0,05	5,3
101 - 110	6	0,11	10,7
111 - 120	9	0,16	16,1
121 - 130	13	0,23	23,2
131 - 140	12	0,22	21,4
141 - 150	9	0,16	16,1
151 - 160	3	0,05	5,4
161 a více	1	0,02	1,8
Celkový součet	56	1,000	100%



Obr. 9 Graf rozdělení dle hodnoty systolického tlaku před zahájením aplikace léčiva

Hodnota systolického tlaku před aplikací biologické léčby nepřesáhla hodnotu 161 a více mmHg. Nečetnější kategorií byla 121 - 130 mmHg. V této kategorii se nachází 13 respondentů. Druhou nejčetnější kategorií byla 131 - 140 mmHg. Tuto kategorii splňovalo 12 respondentů. Kategorie 111 - 120 mmHg a 141 - 150 mmHg tvoří shodně 9 respondentů. Medián daného souboru je 127,5 mmHg. Modus daného souboru je roven 140 mmHg. Za standardní hodnotu krevního tlaku považujeme hodnotu 120/80 mmHg. Hodnota 150/90 mmHg je považována za hodnotu hraniční. Hodnoty krevního tlaku jsou v rámci biologické léčby monitorovány v Krajské nemocnici Pardubice standardně před i po aplikaci biologické léčby. Naměřené hodnoty se zaznamenávají do aplikačních listů biologické léčby.

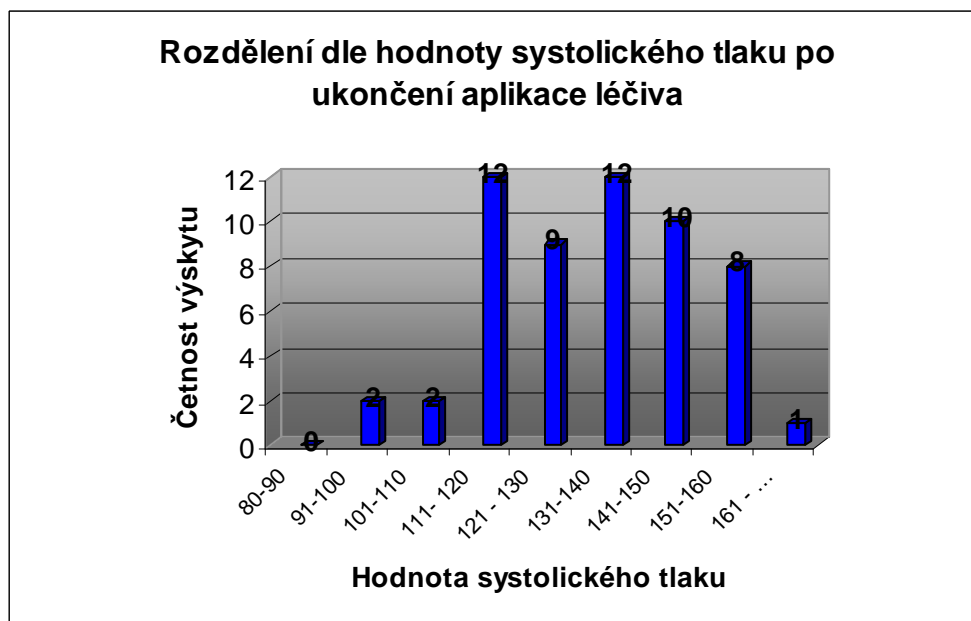
Otázka č. 9 Hodnota systolického tlaku po ukončení aplikace léčiva

Otázka devět monitorovala hodnotu systolického tlaku po aplikaci biologické léčby. Zjištěná data byla zařazena do devíti kategorií (viz tab.9). Dvě kategorie byly nejčetnějšími (viz. obr.10).

Tab. 9 Rozdělení dle hodnoty systolického tlaku po ukončení aplikace léčiva

Hodnota systolického tlaku (v mmHg)	Absolutní četnost	Relativní četnost	Relativní četnost v %
80 - 90	0	0	0
91 - 100	2	0,04	3,6
101 - 110	2	0,04	3,6
111 - 120	12	0,21	21,4
121 - 130	9	0,16	16,1
131 - 140	12	0,21	21,4
141 - 150	10	0,18	17,8
151 - 160	8	0,14	14,3
161 a více	1	0,02	1,8
Celkový součet	56	1,000	100%

Medián naměřených hodnot po aplikaci biologické léčby je 132,5 mmHg. Modus výzkumného souboru je 120 mmHg.

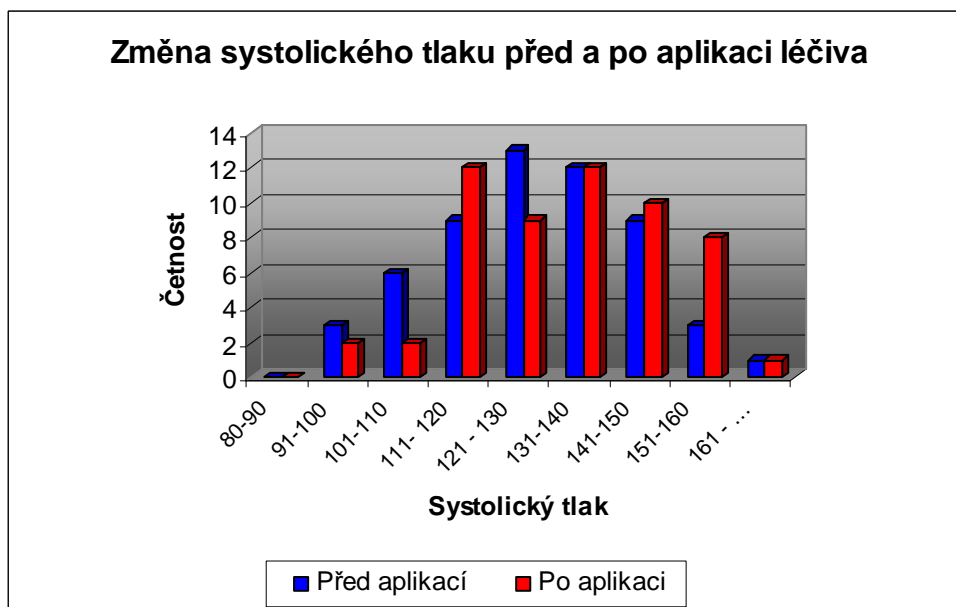


Obr. 10 Graf rozdělení dle hodnoty systolického tlaku po ukončení aplikace léčiva

Po ukončení aplikace biologické léčby bylo v kategoriích 111 - 120 mmHg a 131 - 140 mmHg zaznamenáno shodně 12 respondentů. Hodnota systolického tlaku v kategorii 121 - 130 mmHg byla naměřena u 9 respondentů. 10 respondentů bylo zařazeno do kategorie 141 - 150 mmHg a 9 respondentů do kategorie 151 - 160 mmHg. Ojedinele došlo k zaznamenání hodnoty systolického tlaku v kategorii 91 - 100 mmHg, 101 - 110 mmHg a 161 a více mmHg. Hodnota v rozmezí 80 - 90 mmHg nebyla naměřena.

Porovnání hodnoty systolického tlaku před a po aplikaci léčiva

Monitorace hodnoty systolického tlaku před a po aplikaci umožnila posouzení rozdílu naměřených hodnot (viz obr. 11). Cílem tohoto posouzení bylo zjistit nežádoucí účinky biologické léčby. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze. Cílem monitorace zvyšování hodnot krevního tlaku je včasný lékařský zásah. Aplikaci medikamentózní léčby hypertenze řídí ošetřující lékař. Průběh léčby závisí na celkovém stavu pacienta a odpovědi organismu na aplikovanou léčbu.



Obr. 11 Graf změny systolického tlaku před a po aplikaci léčiva

Při porovnání hodnoty systolického tlaku před a po aplikaci léčiva je patrný výrazný pokles tlaku v kategoriích 101 - 110 mmHg a 121 - 130 mmHg. K mírnému zvýšení hodnoty systolického tlaku došlo v kategorii 111 - 120 mmHg, 141 - 150 mmHg a 151 - 160 mmHg. V kategorii 131 - 140 mmHg nenastala změna. Změny v ostatních kategoriích nejsou významné. Průměrný rozdíl hodnoty systolického tlaku před a po aplikaci je 4,91. Průměrná odchylka hodnot systolického tlaku před a po aplikaci je 1,51. Medián systolického tlaku před aplikací je roven 127,5 mmHg a 132,5 mmHg po aplikaci. Modus daného souboru před aplikací je 140 mmHg, po aplikaci 120 mmHg. Data byla vyhodnocena pomocí testovací statistiky párového testu T.

Testování hypotézy č. 1

H_{01} - Hodnota systolického tlaku je před i po aplikaci biologické léčby stejná

H_{A1} - Hodnota systolického tlaku je před a po aplikaci biologické léčby rozdílná.

Před aplikací

$$S_M = \sqrt{\frac{\sum (x_i - P)^2}{n}}$$

$$S_M = 16,07$$

$$S_x = \frac{S_M}{\sqrt{n}}$$

$$S_x = 2,15$$

$$T = \frac{\bar{x} - \mu}{S_x}$$

$$T = -1,86$$

Po aplikaci

$$S_M = \sqrt{\frac{\sum (x_i - P)^2}{n}}$$

$$S_M = 16,61$$

$$S_x = \frac{S_M}{\sqrt{n}}$$

$$S_x = 2,22$$

$$T = \frac{\bar{x} - \mu}{S_x}$$

$$T = 2,65$$

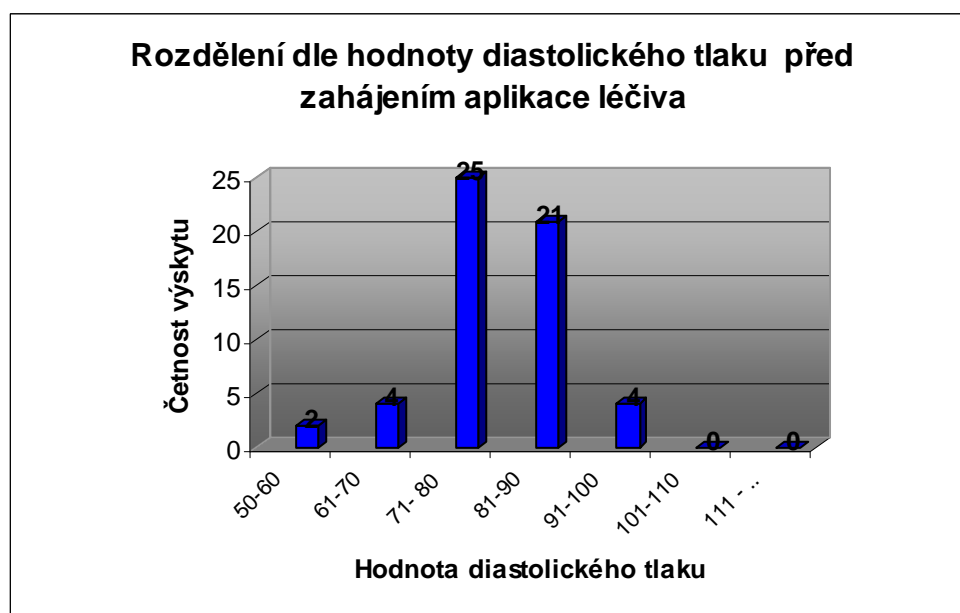
Naměřená změna hodnoty systolického tlaku před a po aplikaci biologické léčby je statisticky významná. Zamítáme hypotézu H_{01} a potvrzujeme hypotézu H_{A1} - Hodnota systolického tlaku je před a po aplikaci biologické léčby rozdílná.

Otázka č. 10 Hodnota diastolického tlaku před zahájením aplikace léčiva

Otázka deset měla za cíl monitoraci hodnoty diastolického tlaku před aplikací biologické léčby. Zjištěné hodnoty byly rozděleny do sedmi kategorií (viz tab.10). Výzkumem bylo zjištěno, že nejčetnější skupinou je 71 - 80 mmHg (viz obr. 12).

Tab. 10 Rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku před zahájením aplikace léčiva

Hodnota diastolického tlaku (v mmHg)	Absolutní četnost	Relativní četnost	Relativní četnost v %
50 - 60	2	0,04	3,6
61 - 70	4	0,07	7,1
71 - 80	25	0,45	44,6
81 - 90	21	0,37	37,6
91 - 100	4	0,07	7,1
101 - 110	0	0	0
111 a více	0	0	0
Celkový součet	56	1,000	100%



Obr. 12 Graf rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku před zahájením aplikace léčiva

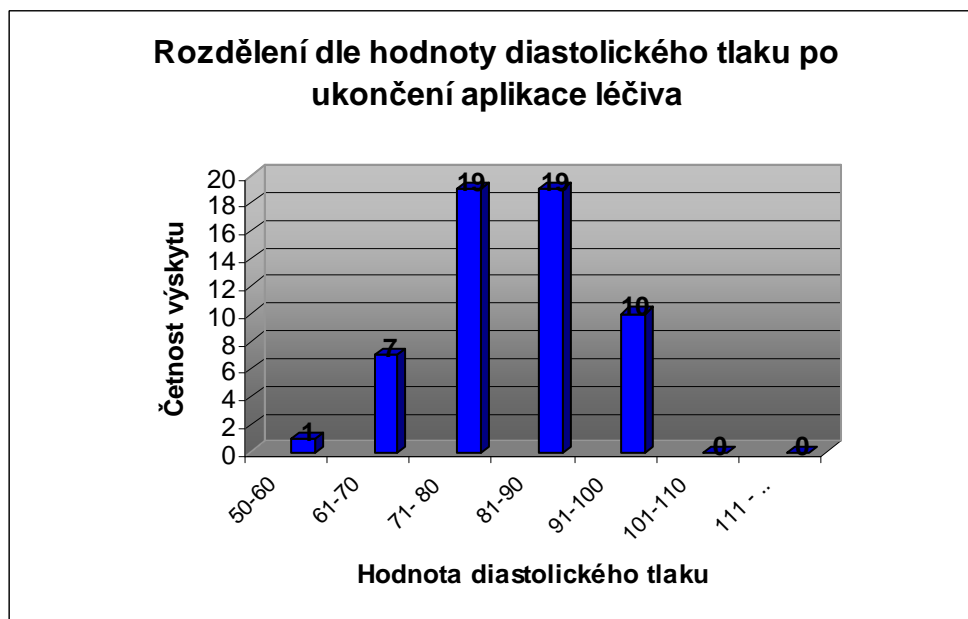
Nejčastěji se naměřená hodnota diastolického tlaku v daném výzkumném vzorku pohybovala v kategoriích 71 - 80mmHg (44,6% respondentů) a 81 - 90 mmHg. V tomto rozmezí bylo zaznamenáno 46 naměřených hodnot diastolického tlaku. V daném souboru byla hodnota mezi 50 - 60 mmHg zaznamenána pouze dvakrát. Hodnoty diastolického tlaku vyšší než 100 mmHg nebyly zaznamenány. Medián daného souboru před aplikací biologické léčby je 82,5 mmHg. Modus daného souboru je 80 mmHg.

Otázka č. 11 Hodnota diastolického tlaku po ukončení aplikaci léčiva

Hodnota diastolického tlaku po aplikaci biologické léčby umožnila posoudit rozdíl naměřených hodnot před a po aplikací biologické léčby. Naměřené hodnoty byly rozděleny do sedmi kategorií (viz tab. 11).

Tab. 11 Rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku po ukončení aplikace léčiva

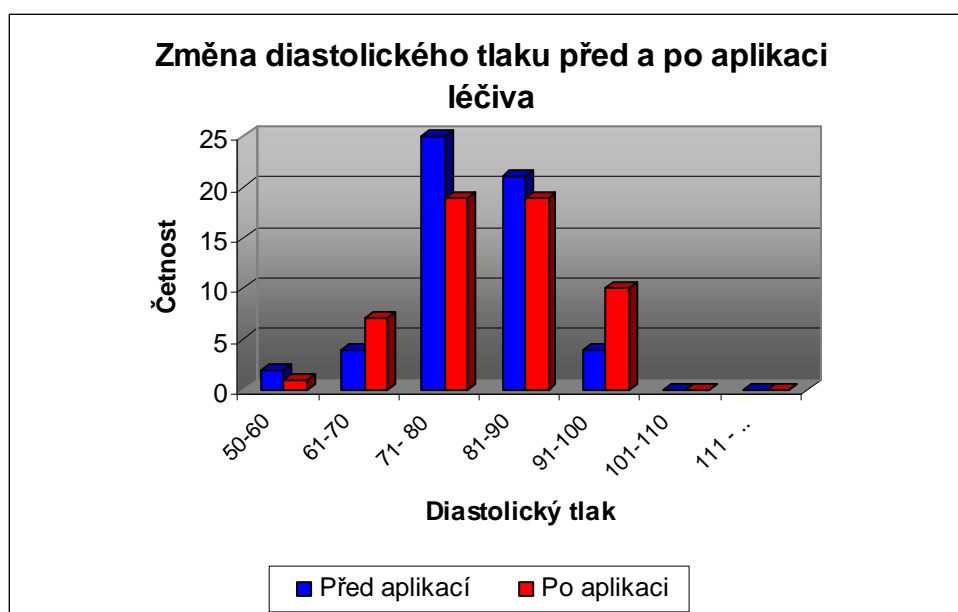
Hodnota diastolického tlaku (v mmHg)	Absolutní četnost	Relativní četnost	Relativní četnost v %
50 - 60	1	0,02	1,8
61 -70	7	0,12	12,5
71 - 80	19	0,34	33,9
81 - 90	19	0,34	33,9
91 - 100	10	0,18	17,9
101 - 110	0	0	0
111 a více	0	0	0
Celkový součet	56	1,000	100%



Obr. 13 Graf rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku po ukončení aplikace léčiva

Po ukončení aplikace biologické léčby byly naměřeny shodně u 19 respondentů (33,9%) hodnoty diastolického tlaku v kategorii 71 - 80mmHg a 81 - 90 mmHg. Hodnota 91 - 100 mmHg byla zaznamenána u 10 respondentů.

Porovnání hodnoty diastolického tlaku před a po aplikaci léčiva



Obr. 14 Graf změny diastolického tlaku před a po aplikaci léčiva

Pokles diastolického tlaku je patrný především v kategoriích 71 - 80 mmHg a 81 - 90 mmHg. Naopak k navýšení došlo v kategoriích 61 - 70 mmHg a 91 - 100 mmHg. Změny v jiných kategoriích nejsou významné. Průměrný rozdíl mezi diastolickým tlakem před a po aplikaci je 1,52 mmHg, průměrná odchylka naměřených hodnot je 0,94 mmHg. Medián diastolického tlaku před a po aplikací je shodně 82,5 mmHg. Modus daného souboru před aplikací je 80 mmHg, po aplikaci 90 mmHg. Data byla vyhodnocena pomocí testovací statistiky párového testu T.

Testování hypotézy č. 1

$H_{01.1}$ - Hodnota diastolického tlaku je před i po aplikaci biologické léčby stejná.

$H_{A1.1}$ - Hodnota diastolického tlaku je před a po aplikaci biologické léčby rozdílná.

Před aplikací

$$S_M = \sqrt{\frac{\sum (x_i - P)^2}{n}}$$

$$S_M = 8,17$$

$$S_x = \frac{S_M}{\sqrt{n}}$$

$$S_x = 1,09$$

$$T = \frac{\bar{x} - \mu}{S_x}$$

$$T = -4,58$$

Po aplikaci

$$S_M = \sqrt{\frac{\sum (x_i - P)^2}{n}}$$

$$S_M = 9,29$$

$$S_x = \frac{S_M}{\sqrt{n}}$$

$$S_x = 1,24$$

$$T = \frac{\bar{x} - \mu}{s_x}$$

$$T = 1,24$$

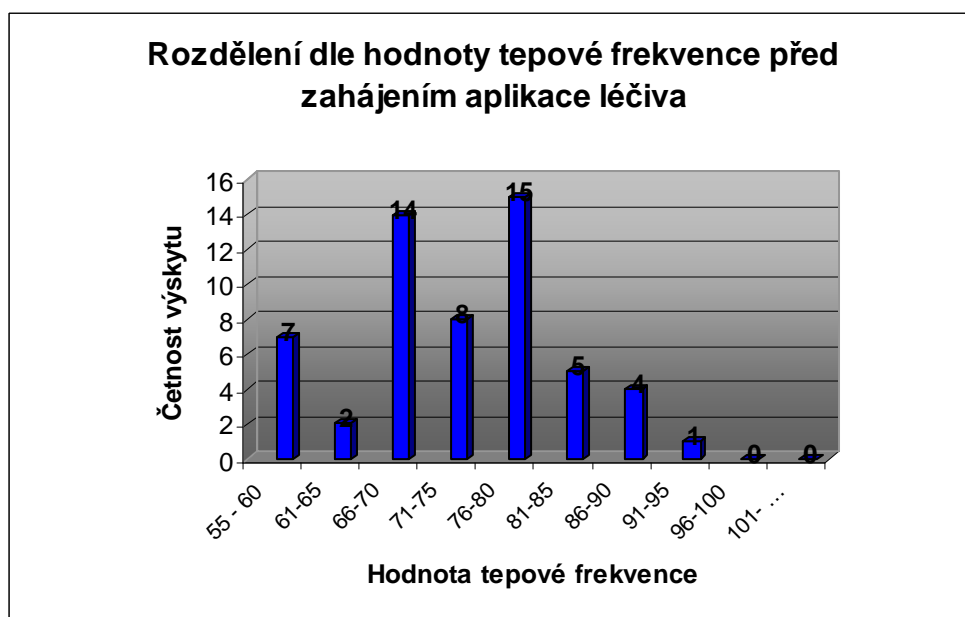
Změna hodnoty diastolického tlaku není statisticky významná. Potvrzujeme hypotézu $H_{01.1}$ a zamítáme hypotézu $H_{A1.1}$ - Hodnota diastolického tlaku je před i po aplikaci biologické léčby stejná.

Otázka č. 12 Hodnota tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva

Hodnota tepová frekvence byla rozdělena do deseti kategorií (viz tab. 12). Nejčetnější skupinou byla kategorie 76 – 80/ min (viz obr. 15).

Tab. 12 Rozdělení dle hodnoty tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva

Hodnota tepové frekvence před aplikací	Absolutní četnost	Relativní četnost	Relativní četnost v %
55 - 60	7	0,12	12,5
61 - 65	2	0,04	3,57
66 - 70	14	0,25	25
71 - 75	8	0,14	14,29
76 - 80	15	0,27	26,78
81 - 85	5	0,09	8,93
86 - 90	4	0,07	7,14
91 - 95	1	0,02	1,79
96 - 100	0	0	0
101 a více	0	0	0
Celkový součet	56	1,000	100%



Obr. 15 Graf rozdělení dle hodnoty tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva

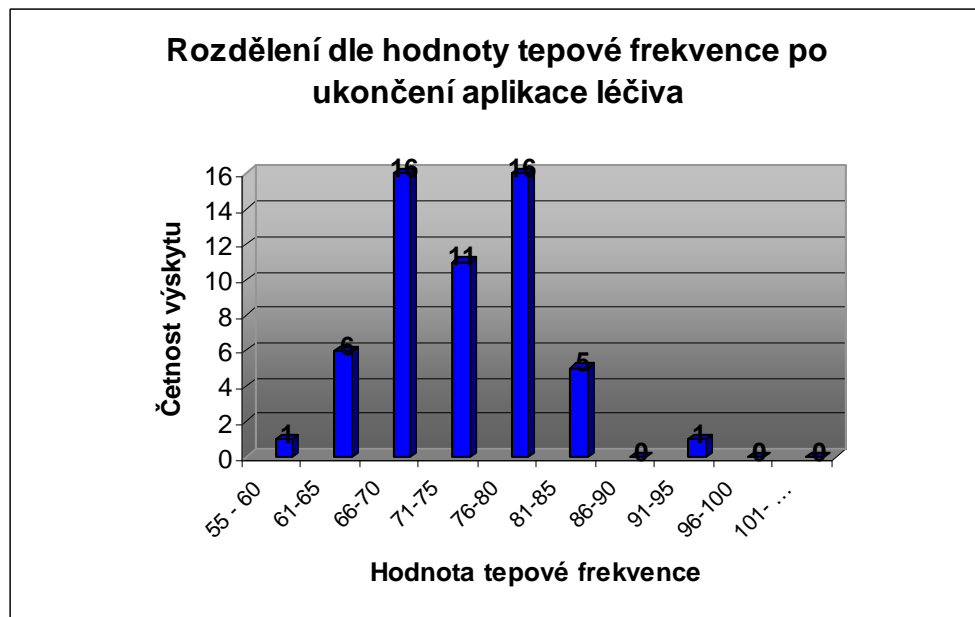
Medián je 74,64/ min. Modus hodnota 68 a 72/ min, kategorie 76 – 80/ min. Směrodatná odchylka tepové frekvence před aplikací léčby je 9,6/ min.

Otázka č. 13 Hodnota tepové frekvence po ukončení aplikace léčiva

Naměřené hodnoty tepové frekvence byly rozděleny do deseti kategorií (viz tab. 13). Získaná data jsou graficky znázorněna na obr. 16.

Tab. 13 Rozdělení dle hodnoty tepové frekvence po ukončení aplikace léčiva

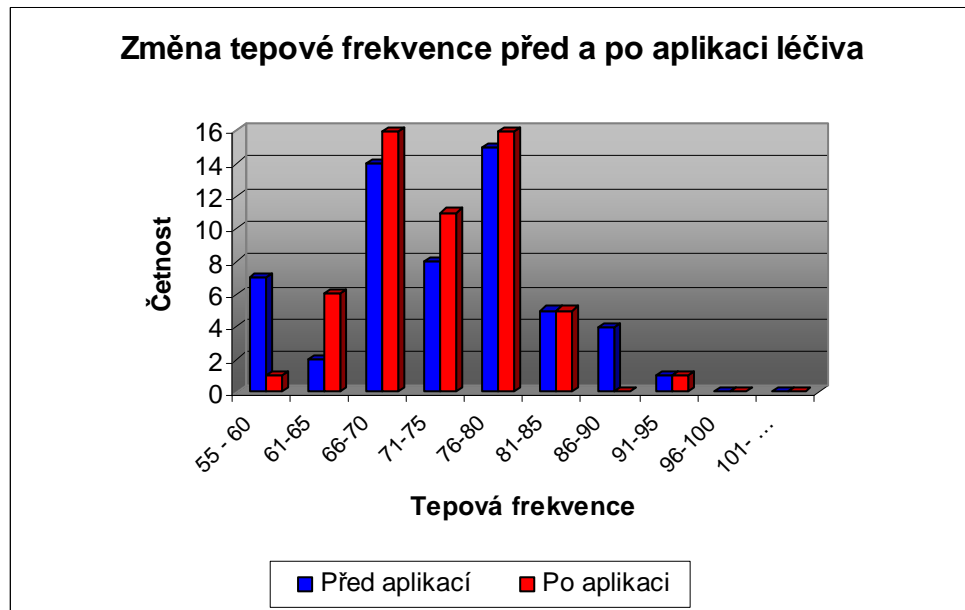
Hodnota tepové frekvence po aplikaci	Absolutní četnost	Relativní četnost	Relativní četnost v %
55 - 60	1	0,02	1,79
61 - 65	6	0,11	10,71
66 - 70	16	0,28	28,57
71 - 75	11	0,20	19,64
76 - 80	16	0,28	28,57
81 - 85	5	0,09	8,93
86 - 90	0	0	0
91 - 95	1	0,02	1,79
96 - 100	0	0	0
101 a více	0	0	0
Celkový součet	56	1,000	100%



Graf č. 16 Rozdělení dle hodnoty tepové frekvence po ukončení aplikace léčiva

Tepová frekvence po aplikaci biologické léčby byla shodně po 12 případech zaznamenána v kategoriích 66 - 70/ min a 76 - 80/ min. 11 respondentů mělo hodnotu tepové frekvence v rozmezí 71 - 75/ min. Pouze po jednom případě byla zaznamenána hodnota tepové frekvence v kategorii 55 - 60/ min a 91 - 95/ min. 6 respondentů splňovalo kategorii 61 - 65/ min a 5 respondentů kategorii 81 - 85/ min. Medián výzkumného souboru je roven 73,07. Modus je 68. Směrodatná odchylka hodnoty tepové frekvence po ukončení aplikace léčby je 6,96.

Porovnání hodnoty tepové frekvence před a po aplikaci léčiva



Obr. 17 Graf změny tepové frekvence před a po aplikaci léčiva

V ojedinělých případech došlo k navýšení hodnoty tepové frekvence. Změny jsou patrné především v kategoriích 66 - 70, 71 - 75 a 76 - 80.

Testování hypotézy č. 2

H_{02} – Hodnota tepové frekvence je před i po aplikaci biologické léčby stejná

H_{A2} – Hodnota tepové frekvence je před a po aplikaci biologické léčby rozdílná

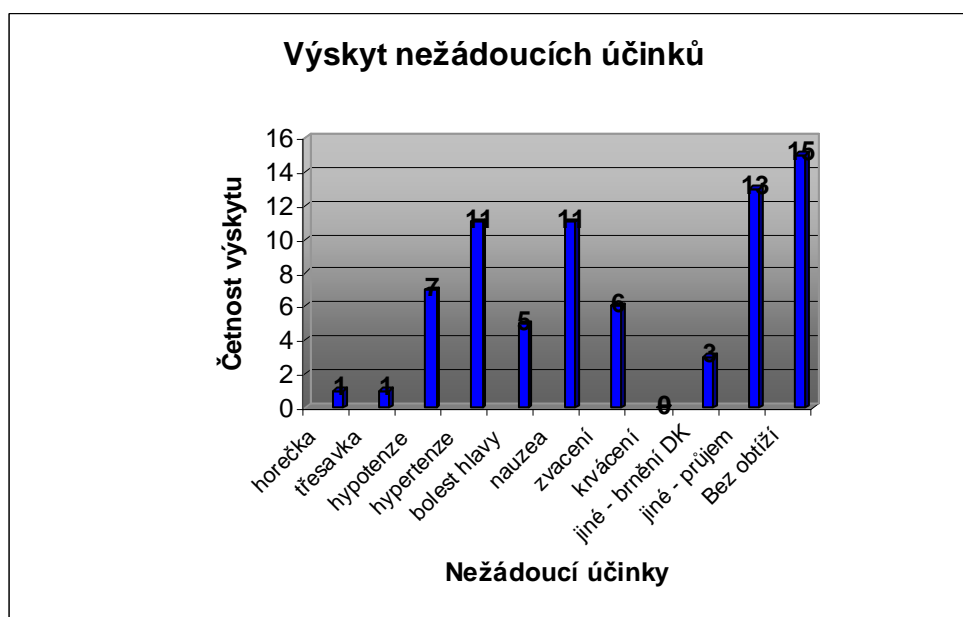
Tuto hypotézu hodnotíme s pomocí výpočtů provedených v rámci hypotézy č.1. Zde jsme prokázali, že změna hodnoty systolického tlaku je významná, hodnota tepové frekvence není statisticky významná. Potvrzujeme hypotézu H_{02} – hodnota tepové frekvence je před i po aplikaci biologické léčby stejná.

Otázka č. 14 Nežádoucí účinek

Nežádoucí účinky byly pro přehlednost zaznamenány v tabulce č. 14. Patnáct pacientů neudávalo žádné nežádoucí účinky aplikace biologické léčby. Někteří pacienti udávali více nežádoucích účinků najednou. Grafický přehled nežádoucích účinků (viz obr. 18).

Tab. 14 Výskyt nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky aplikace	četnost	%
Horečka	1	1,79
Třesavka	1	1,79
Hypotenze	7	12,5
Hypertenze	11	19,64
Bolest hlavy	6	10,71
Nauzea	11	19,64
Zvracení	6	10,71
Krvácení	0	0
Jiné - brnění DK	3	5,36
- průjem	13	23,21
Bez obtíží	15	26,78



Obr. 18 Graf výskytu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky biologické léčby popisovalo 41 respondentů z 56. 15 respondentů neudávalo žádné vedlejší účinky biologické léčby. Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byl průjem. Byl popsán u 13 respondentů. Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem jsou shodně nauzea a hypertenze. Nežádoucí účinky tohoto typu popsalo 11 respondentů. U 6 respondentů se objevilo zvracení, 7 respondentům byla zjištěna hypotenze 5 respondentů udávalo bolesti hlavy. Ojedinele respondenti udávali horečku, třesavku a brnění dolních končetin.

Testování hypotézy č. 3

H_{03} – Nežádoucí účinky biologické léčby se projeví ve stejné míře u mužů i u žen

H_{A3} – Nežádoucí účinky biologické léčby se projeví častěji u mužů

Pozorované četnosti podle výskytu

Pohlaví	Ano	Ne	Celkem
Muž	10	26	36
Žena	5	15	20
Celkem	15	41	56

Očekávané četnosti podle výskytu

Pohlaví	Ano	Ne	Celkem
Muž	6	30	36
Žena	8	12	20
Celkem	14	41	56

$$\chi^2 = \frac{(10-6)^2}{6} + \frac{(26-30)^2}{30} + \frac{(5-8)^2}{8} + \frac{(15-12)^2}{12} =$$

$$= \frac{16}{6} + \frac{16}{30} + \frac{9}{8} + \frac{9}{12} = 2,7 + 0,5 + 1,1 + 0,75 = 5,05$$

Tabulková hodnota funkce CHIINV: 3,841

Počet stupňů volnosti: $(r-1) \cdot (c-1) = (2-1) \cdot (2-1) = 1$

r - počet řádků

s - počet sloupců

Hladina významnosti: 0,05

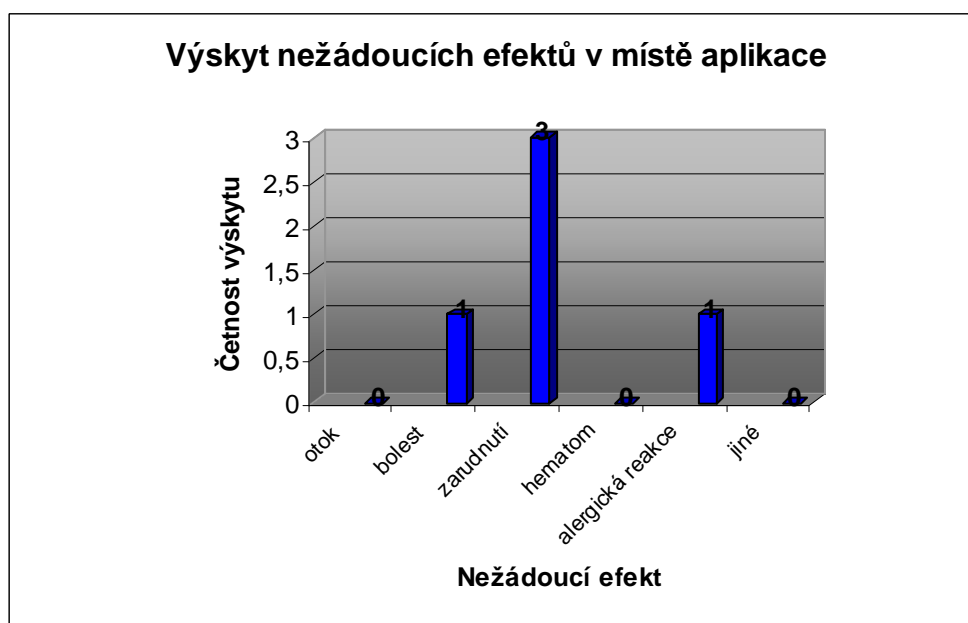
Zamítáme hypotézu H_{03} a přijímáme hypotézu H_{A3} – Nežádoucí účinky biologické léčby se projeví častěji u mužů než u žen.

Otázka č. 15 Nežádoucí účinek v místě aplikace léčiva

Nežádoucí účinek v místě aplikace byl zaznamenán pouze u pěti pacientů (viz tab. 15). Domnívám se, že zjištěné údaje jsou ovlivněny způsobem aplikace biologické léčby. 90% pacientů mělo zavedeno aplikační port, který zajišťuje šetrnou aplikaci a minimalizuje riziko aplikace mimo cévní systém. Zjištěné nežádoucí účinky jsou graficky znázorněny (viz obr. 19).

Tab. 15 Výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace

Nežádoucí efekt v místě aplikace	četnost
Otok	0
Bolest	1
Zarudnutí	3
Hematom	0
Alergická reakce	1
Jiné	0



Obr. 19 Graf výskytu nežádoucích účinků v místě aplikace

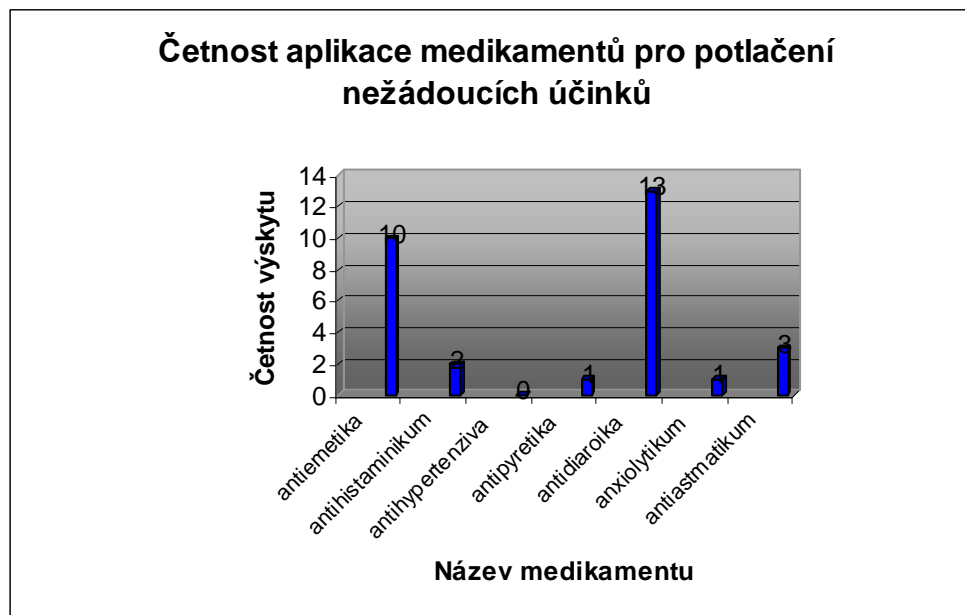
Nejčastějším nežádoucím účinkem v místě aplikace bylo zarudnutí. Bylo zaznamenáno u 3 respondentů. Po jednom případě se vyskytla bolest a alergická reakce. Výskyt nežádoucích účinků byl naprosto minimální. Ve většině případů byla biologická léčiva aplikována přes port.

Otázka č. 16 Medikamenty aplikované pro potlačení nežádoucích účinků

Otázka šestnáct monitorovala aplikované preparáty z důvodu minimalizace nežádoucích účinků biologické léčby. Zjištěné léky jsem zařadila do příslušných indikačních skupin. Zjištěno bylo sedm kategorií (viz tab. 16). Nejčastější aplikovanou skupinou byly antidiaroika (viz obr. 20).

Tab. 16 Četnost aplikace medikamentů pro potlačení nežádoucích účinků

Medikamenty aplikované z důvodu nežádoucích účinků	Četnost	%
Antiemetika	10	33,3
Antihistaminika	2	6,7
Antihypertenziva	0	0
Antipyretika	1	3,3
Antidiaroika	13	43,4
Anxiolytika	1	3,3
Antiastmatika	3	10
Celkový součet	30	100%



Obr. 20 Graf četnosti aplikace medikamentů pro potlačení nežádoucích účinků

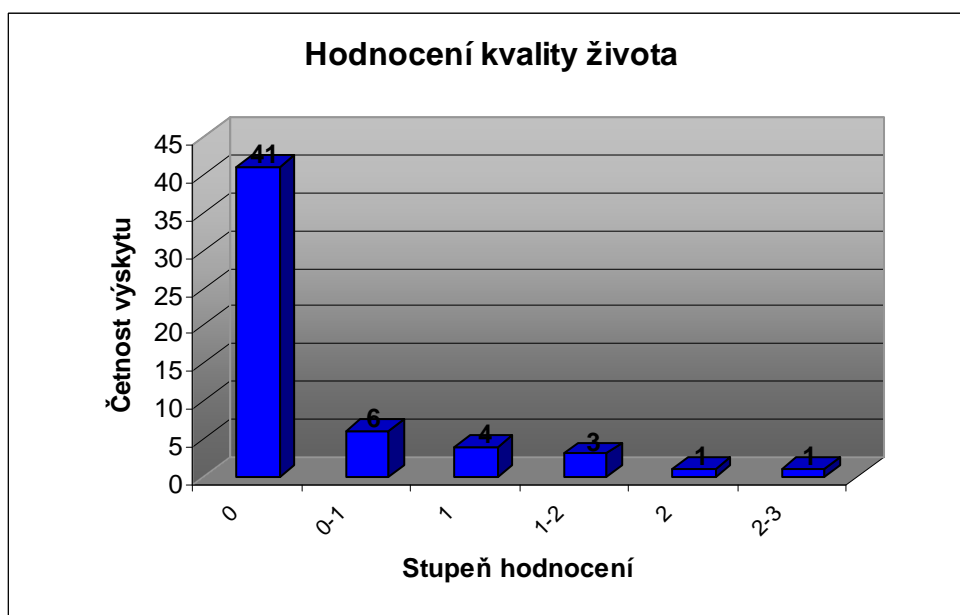
Nejčastější aplikovanou skupinou léčiv byly antidiaroika a antiemetika. Antihistaminika byla aplikována 2 respondentům a antiastmatika byla aplikována 3 respondentům. Antipyretika a anxiolytika byla aplikována pouze jednou.

Otázka č. 17 Hodnocení kvality života dle Performance status

Odborná literatura i výsledky klinických studií udávají zlepšení kvality života pacientů léčených biologickou léčbou. Zjištěné údaje byly rozděleny do sedmi kategorií (viz tab. 17). Výzkumem bylo zjištěno, že 41 pacientů udává stupeň číslo 0 (viz obr. 21).

Tab. 17 Hodnocení kvality života

Performance status	Četnost	%
0	41	73,3
0 – 1	6	10,7
1	4	7,1
1 - 2	3	5,3
2	1	1,8
2- 3	1	1,8
3	0	0
Celkový součet	56	100%



Obr. 21 Graf hodnocení kvality života

41 respondentů udalo na stupnici kvality života hodnotu 0. Stupeň 0 - 1 udávalo 6 respondentů. Stupeň 1 byl zaznamenán u 4 respondentů. Hodnota 2 a 2 - 3 byla udána pouze dvěma pacienty.

Testování hypotézy č. 4

Hypotézu č. 4 testujeme pomocí Chí - kvadrátu. Pracujeme s hodnotami pozorovanými a očekávanými.

H_{04} - Kvalita života pacientů léčených biologickou léčbou je stejná u mužů i u žen.

H_{A4} - Kvalita života pacientů léčených biologickou léčbou je častěji klasifikována stupněm 0 u žen.

Pozorované četnosti podle výskytu

Pohlaví	Ano	Ne	Celkem
Muž	27	9	36
Žena	14	6	20
Celkem	41	15	56

Očekávané četnosti podle výskytu

Pohlaví	Ano	Ne	Celkem
Muž	25	11	36
Žena	12	8	20
Celkem	36	19	56

$$\chi^2 = \frac{(27 - 25)^2}{25} + \frac{(9 - 11)^2}{11} + \frac{(14 - 12)^2}{12} + \frac{(6 - 8)^2}{8} = 0,16 + 0,4 + 0,3 + 0,5 = \underline{\underline{1,36}}$$

Tabulková hodnota funkce CHIINV: **3,841**

Počet stupňů volnosti: $(r-1) \cdot (c-1) = (2-1) \cdot (2-1) = 1$

r - počet řádků

s - počet sloupců

Hladina významnosti: **0,05**

Hodnota 1,36 je mnohem menší než tabulková hodnota. Výsledná hodnota je statisticky nevýznamná. Zamítáme proto hypotézu H_{A4} a potvrzujeme hypotézu H_{04} . Kvalita života je stejná u mužů i u žen.

11 DISKUSE

Nežádoucí účinky

Kiss udává „ *Cílená biologická léčba je naopak zaměřena na molekuly a buněčné pochody specifické pro buňky nádorové. Tím je dána menší četnost a závažnost nežádoucích účinků ve srovnání s chemoterapií* “. (Kiss, 2008, str. 16)

Nežádoucí účinky biologické léčby nebyly zaznamenány v rámci toho výzkumu u 26,78% respondentů. Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byl průjem, který byl popsán u 13 respondentů. Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem jsou shodně nauzea a hypertenze. Nežádoucí účinky tohoto typu popsalo 11 respondentů. U 6 respondentů se objevilo zvracení, u 7 respondentů byla zjištěna hypotenze, 5 respondentů udávalo bolesti hlavy. Ojedinele respondenti udávali horečku, třesavku a brnění dolních končetin. Výzkumný vzorek je však pouze minimálním zlomkem pacientů léčených biotickou léčbou. Proto nelze říci, že nežádoucí účinky se projevují při způsobu této léčby v menší míře než u léčby chemoterapií.

a) Bevacuzimab

Klener udává „ *Z nežádoucích účinků se popisuje nejčastěji hypertenze, proteinurie a krvácivé projevy, nejčastěji ve formě slizničního krvácení nebo epistaxe* “. (Klener, 2010, str. 164)

V odborné literatuře se často dočteme o vzniku hypertenze po aplikaci biologické léčby. Názor odborníků není jednotný. Mnozí se domnívají, že výše krevního tlaku je závislá na aplikované dávce biologického preparátu. Jiní zastávají názor, že hypertenze se vyskytuje jako jeden z nežádoucích účinků biologické léčby a není ovlivněn výší aplikované dávky biologického preparátu. (Klener, 2010)

V rámci výzkumu byly monitorovány hodnoty krevního tlaku před a po aplikaci biologické léčby. Výzkumem bylo zjištěno, že nejčastějším nežádoucím účinkem byla hypertenze. Rozdíl naměřených hodnot byl statisticky ověřen. Zjištěné údaje potvrzují názor MUDr. Klenera. Krvácivé projevy nebyly zaznamenány.

Fínek udává „ *Bevacuzimab je obecně dobře snášen, ovšem u méně než dvou procent pacientů se mohou objevit závažné komplikace, jako perforace střevní stěny, tromboembolické nemoc (2,3násobné zvýšení výskytu), hypertenze, proteinurie. Nejčastějšími nežádoucími*

účinky pozorovanými v klinických studiích byly astenie, diarhea, nauzea a blížie nespécifikované bolesti'' (Fínek, 2005, str. 325)

b) Panitumab

Neuwirthová, Mechl, Smilek a Kostřica udávají „*Nejčastějšími nežádoucími účinky byly kožní vyrážka, únava, nauzea/vomitus a pruritus*'' (Neuwirthová, 2008, str. 68)

c) Cetuximab

Petruželka uvádí „*K nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkům spojeným s aplikací cetuximabu v monoterapii patřily kožní reakce ve formě akneformní vyrážky (5,2 – 16%), dále pak astenie (7 – 10,4%), bolesti břicha (5,2%), nauzea/zvracení (1,3%) a hypersenzitivita (3,5%)*'' (Petruželka, 2005, str. 220)

Ve výzkumném souboru bylo zjištěno 17 případů zvracení a nauzea. Lze proto říci, že daný nežádoucí účinek byl velmi častý.

Kvalita života

Kocáková udává „*Hlavním cílem léčby nemocných ve čtvrtém klinickém stádiu (dle Dukse) je prodloužení přežití a zlepšení kvality života*'' (Kocáková, 2008, str. 2)

Z výzkumu vyplývá, že aplikace biologické léčby vedla ke zlepšení kvality života. 41 respondentů udalo na stupnici kvality života hodnotu 0. Stupeň 0-1 udávalo 6 respondentů. Stupeň 1 byl zaznamenán u 4 respondentů. Hodnota 2 a 2 - 3 byla udána pouze dvěma pacienty. Zjištěná data byla statisticky ověřena. Potvrdila se hypotéza dokazující, že kvalita života ve výzkumném souboru je stejná u mužů i u žen. Daná zjištění nebyla statisticky významná.

12 ZÁVĚR

Vytyčené cíle zmapování problematiky biologické léčby, zjištění efektivity biologické léčby a zjištění toxicity aplikovaných preparátů se podařilo realizovat v plném rozsahu. Použitá bibliografie byla pro tuto práci zcela neocenitelným a přínosným zdrojem informací. Výzkumná část měla za cíl zmapovat efektivitu léčby a toxicitu aplikovaných preparátů u pacientů s kolorektálním karcinomem.

Domnívám se, že pro zlepšení kvality lékařské a ošetrovatelské péče je nutné zlepšení informovanosti o problematice kolorektálního karcinomu a možnostech biologické léčby. Poznatky obsažené v této práci tvoří základní kámen pro získávání informací a rozvíjení vzdělávání v problematice biologické léčby u kolorektálního karcinomu. Věřím, že informace obsažené v této práci budou zdrojem informací pro další studenty fakulty zdravotnických studií.

H_1 - Předpokládáme, že aplikace biologické léčby vede více k vzestupu hodnoty systolického tlaku než hodnoty diastolického tlaku.

Z výzkumu vyplývá, že hodnota diastolického tlaku byla rozdílná před aplikací a po aplikaci pouze u minimální části výzkumného souboru. Hodnoty systolického tlaku před a po aplikaci biologické léčby byly rozdílné. Hypotéza se potvrdila.

H_2 - Předpokládáme, že biologická léčba více ovlivňuje hodnoty krevního tlaku než hodnoty tepové frekvence.

V hodnotě tepové frekvence se vyskytly odchylky před a po aplikaci v několika případech. Výraznější změny byly zaznamenány u hodnot systolického krevního tlaku před a po aplikaci biologické léčby. Hodnoty diastolického tlaku před a po aplikaci nebyly příliš výrazné. Hypotéza se potvrdila částečně.

H_3 - Předpokládáme, že nežádoucí účinky biologické léčby se častěji projevují u mužů než u žen.

Z výzkumu vyplývá, že nežádoucí účinky léčby nebyly zaznamenány u 26,8% respondentů. V této skupině bylo 15 pacientů. Zbýlých 41 pacientů pospalo nežádoucí účinek aplikace biologické léčby. Statisticky byla hypotéza potvrzena. V daném výzkumném souboru se nežádoucí účinky projeví častěji u mužů než u žen.

H_4 - Předpokládáme, že kvalita života pacientů léčených biologickou léčbou je u žen klasifikována stupněm 0 častěji než u mužů.

Hodnota 1,36 je mnohem menší než tabulková hodnota. Výsledná hodnota je statisticky nevýznamná. Zamítáme proto hypotézu H_{A4} a potvrzujeme hypotézu H_{04} . Kvalita života je stejná u mužů i u žen.

Náměty pro praxi

V rámci výzkumu jsem se přesvědčila o nutnosti správného postupu aplikace biologické léčby. Nezbytné je bezchybné a úplné zaznamenání údajů v dokumentaci pro možné ovlivnění nežádoucích účinků během aplikace. V rámci výzkumu jsem vypracovala standard aplikace biologické léčby (viz příloha č. 4).

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Monografie

- 1) DEVITA, V.T.; Hellmann, S.; Rosenberg, S.A.: *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 2898s. ISBN 0-7817- 4865-8.
- 2) HOLUBEC, L. *Kolorektální karcinom – Současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2004. 194s. ISBN 80-247-0636-9.
- 3) JABLONSKÁ, M. a kol., *Kolorektální karcinom – Časná diagnostika a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2000. 456s. ISBN 80-7169-777-X.
- 4) KLENER, P., Klenner P.: *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2010. 232s. ISBN 978-80-247-2808-7.
- 5) MAREČKOVÁ, J.: *Ošetrovatelské diagnózy v nanda doménách*. 1 vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2006. 264s. ISBN 80 - 247 - 1399 - 3.
- 6) PROCHOTSKÝ Augustin: *Karcinóm hrubého červa a konečníka*. 1 vydání. Bratislava: Litera Medica, 2006. 652 s. ISBN 80-967189-4-0.
- 7) VORLICEK, J.; Abrahámová, J.; Vorlíčková, H. a kol.: *Klinická onkologie pro sestry*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2006. 328s. ISBN 80-247-1716-6.
- 8) VYZULA R., Žaloudík J. a kolektiv.: *Rakovina tlustého střeva a konečníku – vybrané kapitoly*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2007. 287s. ISBN 978 – 80-7345-140-0.
- 9) ZVÁROVÁ, J.: *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. Praha: Karolinum, 2004. 218s. ISBN 80-7184-786-0.

Periodika

- 10) BRANČÍKOVÁ, D; MECHL, Z. *Cetuximab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu*. Onkologická péče, 2008, roč. 12, č.4, s. 19 – 21. ISSN 1214-5602.
- 11) BÚCHLER, T. *Systémová léčba kolorektálního karcinomu*. Onkologická péče, 2008, roč. 12, č. 3, s. 13 – 16. ISSN 1214-5602.
- 12) ČWIERTKA, K. *Přehled nechirurgické léčby kolorektálního karcinomu*. Onkologie, 2008, roč. 2, č. 1, s 17 – 22. ISSN 1802-4475.
- 13) FÍNEK, J. *Tři biologická agens v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu*. Medical tribune, 2009, roč. 5, č. 5, s. B5. ISSN 1214-8911.

- 14) FÍNEK, J. *Panitumab – nová zbraň cílené biologické léčby metastatického kolorektálního karcinomu*. Farmakoterapie, 2008, roč. 4, č. 5, s. 507 – 509. ISSN 1801-1209.
- 15) FÍNEK, J. *Potvrzena bezpečnost a efektivita Erbitux v kombinované léčbě*. Zdrav. Nov. ČR, 2007, roč. 56, č. 41, s. 11 – 12. ISSN 0044-1996.
- 16) FÍNEK, J. *Biologická léčba kolorektálního karcinomu*. Interní medicína pro praxi, 2008, roč. 10, č. 2, s. 54 - 57. ISSN 1212- 7299.
- 17) FÍNEK, J. *Bevacuzimab*. Farmakologie, 2005, roč. 1, č. 4, s. 324- 325. ISSN 1801 – 1209.
- 18) HOLÍKOVÁ, M. *Nové možnosti v léčbě kolorektálního karcinomu*. Onkologická péče, 2006, roč. 10, č. 2, s. 10 – 11. ISSN 1214-5602.
- 19) KISS, J. *Farmakoterapie kolorektálního karcinomu*. Referátový výběr z onkologie, 2008, roč. 25, č.1 – 2, s 26 - 30 ISSN neuvedeno.
- 20) KISS, J. *Biologická léčba kolorektálního karcinomu*. Remedia, 2008, roč. 18, č. 1, s. 28 – 34. ISSN 0862-8947.
- 21) KLENER, P. *Bevacuzimab*. Remedia, 2005, roč. 15, č. 4-5, s. 312 – 315. ISSN 0862-8947.
- 22) KLENER, P. *Nové možnosti využití bevacuzimabu v protinádorové léčbě*. Remedia, 2008, roč. 18, č. 1, s. 70 – 75. ISSN 0862-8947.
- 23) KOCÁKOVÁ, I. *Cetuximab – biologická léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu*. Remedia, 2005, roč. 15, č. 4 – 5, s. 463 – 468. ISSN 0862-8947.
- 24) KOCÁK, I; KOCÁKOVÁ, I. a kol. *Dosažení kompletní remise onemocnění u pacienta s generalizovaným kolorektálním karcinomem léčbou irinotekan/ cetuximab*. Onkologie, 2008, roč. 2, č. 1, s. 55 – 57. ISSN 1802-4475.
- 25) KOCÁKOVÁ, I. *Cytostatická a biologická terapie u kolorektálního karcinomu*. Medical Tribune, 2008, roč. 4, č. 7, s. 2 – 4. ISSN 1214-8911.
- 26) MELICHAR, B. *Cetuximab*. Remedia, 2007, roč.17, č. 1, s. 39 – 44. ISSN 0862-8947.
- 27) MORONI, M. a kol. *Počet genových kopií receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) a klinická odpověď na anti – EGFR léčbu u kolorektálního karcinomu: kohortní studie*. Lancet okol. (čes. vyd.), 2005, roč. 4, č. 3, s. 174 – 182. ISSN 1213-9432.
- 28) NEUWIRTHOVÁ, J. *Panitumab*. Remedia, 2008, roč. 18, č. 1, s. 67 – 69. ISSN 0862-8947.
- 29) PETRUŽELKA, L. *Cetuximab v první linii léčby kolorektálního karcinomu*. Farmakoterapie, 2008, roč. 4, č. 5, s. 441 - 446. ISSN1801-1209.
- 30) PETRUŽELKA, L. *Cetuximab*. Farmakoterapie, 2005, roč. 1, č. 3, s. 218 – 221. ISSN 1801-1209.

- 31) RICHTER, I. *Současné možnosti léčby kolorektálního karcinomu*. Postgraduální medicína, 2008, roč. 10, č. 3, s. 267 – 276. ISSN 1212-4184.
- 32) SYROVÁ, D. *Biologická léčba v onkologii. Monoklonální protilátky (III.)*. Čas. Čes. lékárníků, 2005, roč. 77, č. 6, s. 20. ISSN 1211-5134.
- 33) SUSMAN, E. *Bevacuzimab prodlužuje přežití u kolorektálního karcinomu*. Lancet okol. (čes. vyd.), 2005, roč. 4, č. 3, s. 168. ISSN 1213-9432.
- 34) VÍTEK, P; ROSINA, J. a kol. *Cetuximab a modulace EGFR –potenciál v terapii solidních nádorů*. Farmakoterapie, 2006, č. 2, s. 167 – 174. ISSN 1801-1209.
- 35) VYZULA, R. *Bevacuzimab (Avastin) – zkušenosti se specifickou léčbou v ČR*. Medical tribune, 2009, roč. 5, č. 2, s. B4. ISSN 1214-8911.

Internetové zdroje

- 36) DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2010-4-15]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
- 37) KLENER, P. *Cílená léčba rakoviny má i svá úskalí*. [online]. Česká televize – ČT24, [2009], [cit. 2009-12-31]. Dostupný z <http://www.ct24.cz/veda-a-technika/62202-cilena-lecba-rakoviny-ma-i-sva-uskali/>.

SEZNAM ZKRATEK

ADCC - antibody dependent cell cytotoxicity
AJCC - American Point Committee on Cancer
CA 19-9 - specifický nádorový marker
CA 72-4 - specifický nádorový marker
CEA - carcinoembryonic antigen
CNS - centrální nervová soustava
CT - počítačová tomografie
DNA – deoxyribonukleová kyselina
EGFR – epidermal growth factor receptor
EGFR – epidermal growth factor receptor
ERBB – erythroblastosis receptor
FGFR – fibroblasty growth factor receptor
GTP – guanosin- 5-trifosfát
HER – human epidermal growth factor receptor
KRK – kolorektální karcinom
MoAb – monoklonal antibodies, monoklonální protilátky
MRI –magnetická rezonance
PDGFR – platelet Derived – growth factor
TGF – transforming growth factor, transformující růstový faktor
TNM – tumor, node, metastasis
UICC – Union Inter Nationale Contre le Cancer
VEGFR - vascular Endothelial Growth factor receptor

SEZNAM TABULEK

- Tab. 1 Rozložení výzkumného vzorku dle pohlaví
- Tab. 2 Četnost výskytu nádorového onemocnění dle věkových kategorií
- Tab. 3 Lokalizace primárního nádoru
- Tab. 4 Stupeň nádorového postižení
- Tab. 5 Aplikovaný preparát
- Tab. 6 Rozložení dle váhových kategorií při začátku léčby
- Tab. 7 Rozložení dle váhových kategorií po ukončení léčby
- Tab. 8 Rozdělení dle hodnoty systolického tlaku před zahájením aplikace léčiva
- Tab. 9 Rozdělení dle hodnoty systolického tlaku po ukončení aplikace léčiva
- Tab. 10 Rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku před zahájením aplikace léčiva
- Tab. 11 Rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku po ukončení aplikace léčiva
- Tab. 12 Rozdělení dle tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva
- Tab. 13 Rozdělení dle tepové frekvence po ukončení aplikace léčiva
- Tab. 14 Výskyt nežádoucích účinků
- Tab. 15 Výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace
- Tab. 16 Medikamenty aplikované z důvodu nežádoucích účinků
- Tab. 17 Hodnocení kvality života

SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 1 Graf rozložení výzkumného vzorku dle pohlaví
- Obr. 2 Graf četnosti výskytu nádorového onemocnění dle věkových kategorií
- Obr. 3 Graf četnosti výskytu nádorového onemocnění dle lokalizace
- Obr. 4 Graf stupně nádorového postižení
- Obr. 5 Graf aplikovaných preparátů
- Obr. 6 Graf rozdělení dle váhových kategorií při začátku léčby
- Obr. 7 Graf rozdělení dle váhových kategorií po ukončení léčby
- Obr. 8 Graf porovnání váhových kategorií před a po ukončení léčby
- Obr. 9 Graf rozdělení dle hodnoty systolického tlaku před zahájením aplikace léčiva
- Obr. 10 Graf rozdělení dle hodnoty systolického tlaku po ukončení aplikace léčiva
- Obr. 11 Graf změny systolického tlaku před a po aplikaci léčiva
- Obr. 12 Graf rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku před zahájením aplikace léčiva
- Obr. 13 Graf rozdělení dle hodnoty diastolického tlaku po ukončení aplikace léčiva
- Obr. 14 Graf změny diastolického tlaku před a po aplikaci léčiva
- Obr. 15 Graf Rozdělení dle tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva
- Obr. 16 Graf rozdělení dle tepové frekvence po ukončení aplikace léčiva
- Obr. 17 Graf změny tepové frekvence před a po aplikaci léčiva
- Obr. 18 Graf výskytu nežádoucích účinků
- Obr. 19 Graf výskytu nežádoucích účinků v místě aplikace
- Obr. 20 Graf četnost aplikace medikamentů pro potlačení nežádoucích účinků
- Obr. 21 Graf hodnocení kvality života

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 Klasifikace dle Dukse

Příloha č. 2 TNM klasifikace

Příloha č. 3 Performance status

Příloha č. 4 Standard aplikace biologické léčby

Příloha č. 5 Výzkumné otázky

Příloha č. 1 Klasifikace dle Dukse

Stádium A – nádor omezen pouze na stěnu střeva

Stádium B – prorůstá přes celou střevní stěnu

Stádium C – metastázy se objevují v regionálních uzlinách

Stádium D – metastázy ve vzdálených orgánech

Příloha č. 2 TNM klasifikace

Primární tumor (T)

TX : primární tumor nemůže být detekován

TO. Primární tumor nenalezen

Tis:karcinom in situ neprorůstá mukózou

T1: tumor proniká submukózou

T2:tumor proniká muscularis propria

T3: tumor proniká skrze muscularis propria do submukózy nebo do neperitonealizované perikolické či perirektální tkáně

T4: tumor proniká viscerálním peritoneem nebo přímo do okolních orgánů a struktur

Postižení regionálních lymfatických uzlin (N)

NX: regionální lymfatické uzliny nemohou být posouzeny

N0: bez metastáz v regionálních uzlinách

N1: 1 -3 metastázy v perikolických nebo perirektálních lymfatických uzlinách

N2: metastázy ve čtyřech nebo více perikolických nebo perirektálních lymfatických uzlinách

N3: metastázy v uzlinách podél cévních struktur

Vzdálené metastázy (M)

MX: přítomnost vzdálených metastáz nemůže být posouzena

M0: vzdálené metastázy nejsou přítomny

M1: vzdálené metastázy jsou přítomny

Skupiny stádií

Stádium 0: Tis, N0, M0

Stádium I: T1 nebo T2, N0, M0

Stádium II: T3 nebo T4, N0, M0

Stádium III: jakékoliv T, N1 – 3, M0

Stádium IV: jakékoliv T nebo N, M1

Příloha č. 3 Hodnocení kvality života dle Performance status

Stupeň	Zdravotní stav
0	normální stav, bez obtíží
1	obtíže řešitelné ambulantně
2	na lůžku méně než 50% času
3	na lůžku více než 50% času
4	trvale upoután na lůžku

Příloha č. 4 Standardní ošetřovatelský postup aplikace biologické léčby

Název útvaru:	
Připomínkové řízení do:	
Průběh schvalování SOP:	
Odborný garant:	
Ověřil:	Datum:
Schválil:	Datum:
Kontaktní osoba:	
Nabývá účinností dne:	

Definice:

Implantabilní port – systém určený k zabezpečení dlouhodobého bezpečného žilního přístupu. Skládá se z komůrky se speciální silikonovou membránou a vlastním katétrem.

Cíl:

- Zajistit jednotný a celistvý postup při aplikaci biologické léčby
- Bezchybná manipulace s implantabilními porty
- Včasná minimalizovat projevy nežádoucích účinků biologické léčby

Místo realizace:

- Onkologické oddělení

Kompetentní osoba:

Vyplývají ze zákona č. 96/2004 Sb., vyhl.č. 424/2004 Sb. a NV č. 553/2005 Sb. – Katalog prací

Předpoklady:

- teoretické znalosti dané problematiky
- praktické dovednosti aplikace
- kompletní dokumentace

Pomůcky:

- a) K přípravě léku – prázdný sterilní vak dle objemu, injekční stříkačka, jehla, dezinfekční tampón, infuzní set, In-line filtr, aspirační trn, injekční zátka, lék v daném množství pro aplikaci
- b) K aplikaci – dezinfekční roztok na dezinfekci kůže, sterilní krycí materiál, Hubertovy jehly, fyziologický roztok, deseti a dvaceti mililitrová injekční stříkačka, nedráždivý fixační materiál, sterilní rukavice, dětský set, ordinovaný lék,.

Ošetřovatelský postup***a) Povinnosti před výkonem:***

Pacient je informován:

- lékařem o nežádoucích účincích léků a nutnosti je včas hlásit
- zdravotní sestrou a lékařem o způsobu aplikaci biologické léčby
- zdravotní sestrou o způsobu monitorace - sledování fyziologických funkcí před a po aplikaci, hlášení projevů nežádoucích účinků během aplikace biologické léčby

Všeobecná sestra:

- připravte biologický preparát k aplikaci dle standardu přípravy biologického léčiva
- zajistěte pohodlnou polohu pacienta
- připravte si všechny pomůcky na dosah

b) Povinnosti při vlastním výkonu

- Zkontrolujte identifikační údaje pacienta, kterému budete aplikovat léčivo
- Do aplikačního listu zaznamenejte výšku a tělesnou hmotnost pacienta
- Změřte krevní tlak a tepovou frekvenci před aplikací léčiva, vše zaznamenejte do aplikačního listu
- Zkontrolujte místo aplikace (implantabilní port)
- Do dokumentace zaznamenejte čas zahájení aplikace biologické léčby

Vlastní aplikace:

- Umyjte si ruce, navlékněte nesterilní rukavice
- Vyhmatejte port a pevně jej fixujte mezi palcem a ukazovákem
- Proveďte dezinfekci místa vpichu sterilním tamponem
- Nastavte jehlu kolmo ke kůži

- Proved'te vpich do membrány portu tak hluboko až narazí hrot na jeho dno
- Po vpichu již jehlou netočte
- Proved'te fixaci jehly
- Spojte konus portové jehly a prázdné 10 ml stříkačky
- Odsajte 3-5 ml původní nepatinové zátky
- Aspirát odložte do emitní misky
- Zkontrolujte průchodnost portu odtažením krve
- Propláchněte port 20 ml fyziologického roztoku
- Aplikujte dle lékaře premedikaci
- Proved'te proplach 2é ml fyziologického roztoku
- Aplikujte připravený lék
 - (v průběhu aplikace monitorujte nežádoucí účinky)
- Po aplikaci propláchněte 20 ml fyziologického roztoku
- Port propláchněte směsí 5000j Heparinu a 10 ml fyziologického roztoku
- Přitlačte port při vytahování ke spodině a jehlu vyjměte v kolmém směru tahem

c) Povinnosti po výkonu

- Kontrola místa vpichu
- Ošetření místa vpichu
- Úklid použitých pomůcek d příslušných odpadních kontejnerů

d) Provedení záznamu do dokumentace

- V dokumentaci je zaznamenán datum a čas aplikace biologické léčby
- Do aplikačního listu zaznamenejte hodnotu krevního tlaku tepové frekvence
- Do aplikačního listu zaznamenejte čas ukončení aplikace biologického léčiva

Zvláštní upozornění:

Léky aplikované z důvodu nežádoucích účinků léčby během aplikace zaznamenejte do aplikačního listu.

Komplikace:

- Projev nežádoucích účinků biologické léčby
- Nesprávný záznam aplikace biologické léčby
- Neaseptický postup práce (lokální infekce v místě vpichu, katedrová sepse)

- Neprůchodnost aplikačního portu
- Prasknutí membrány v implantabilním portu
- Eroze kůže
- Migrace katétru
- Technická chyba systému (rozpojení)

Příloha: Audit

Zpracovala: Bc. Homolová Pavlína

Použitá literatura:

- 1) LABUTÍKOVÁ, M. et al. *Intravenózní implantabilní porty v hematoonkologii*. Medicína pro praxi, 2009, roč. 6 (5), s 281 – 283.
- 2) VORLICEK, J.; Abrahámová, J.; Vorlíčková, H. a kol.: *Klinická onkologie pro sestry*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2006. 328s. ISBN 80-247-1716-6
- 3) <http://www.porty.estranky.cz/stranka/venozni-porty>

PLÁN AUDITU A ZÁZNAM ZJIŠTĚNÍ

Vedoucí auditor:

Auditoři:

Prověřované pracoviště:

Rozsah a cíl auditu: vyhodnocení plnění standardu aplikace biologické léčby

Plánovaný termín auditu:

Časový průběh auditu:

Otázky auditu:

Metoda	Kontrolní kritéria	splněno/ nesplněno	
Pohledem	Jsou připraveny všechny pomůcky k aplikaci?		
	Je lék řádně označen identifikačními údaji pacienta?		
	Byly pomůcky uklizeny do správných odpadních nádob?		
	Byla aplikace provedena v souladu se standardem?		
Kontrola dokumentace	Je zaznamenán čas zahájení aplikace léčby?		
	Jsou zaznamenány hodnoty fyziologických funkcí před aplikací ?		
	Jsou zaznamenány hodnoty fyziologických funkcí po aplikaci?		
	Je zaznamenán čas ukončení aplikace léčby?		
	Jsou zaznamenány nežádoucí účinky aplikace léčby?		
Dotazem na pacienta	Zná pacient nežádoucí účinky léčby?		
	Zná způsob monitorace fyziologických funkcí v průběhu aplikace?		

ZÁZNAM ZJIŠTĚNÍ:

Celkový počet neshod:

Počet neshod v kategoriích podle závažnosti:

Celkové zhodnocení auditu:

Příloha č. 5 Výzkumné otázky

Otázka	Pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
č. 1 Pohlaví	ženské		x	x	x	x												x				x		x					x	x	x	
	mužské	x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x		x		x	x	x	x			
č. 2 Věk	20 - 30																															
	31 - 40																											x				
	41 - 50		x	x																							x					
	51 - 60	x			x	x	x	x				x				x	x	x	x			x		x					x	x	x	
	61 - 70									x				x	x										x	x			x			
	71 a více										x	x				x						x		x								
č. 3 Lokalizace primárního nádoru	Cékum																															
	Rectum	x					x		x	x		x		x		x		x		x								x	x	x		
	Rektosigma.		x					x				x									x		x				x					
	Sigma			x		x					x				x					x			x		x		x				x	
	Ascendent				x												x															
	Transverzum																										x					
	Descendent																															
č. 4 Stupeň nádorového postižení	I.																															
	II.																															
	III.					x							x					x				x				x			x			
	IV.	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x		x	x		x	x	x		x	x		x	x	x
č. 5 Aplikovaný Preparát	Avastin	x	x	x	x	x	x				x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x		x	x	x	
	Erbitux								x	x														x				x		x		
	Vectibix							x					x																			

	Pacient	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	celkem
č. 1 Pohlaví	ženské				x	x	x			x	x	x				x		x					x			x	20	
	mužské	x	x	x				x	x				x	x	x		x		x	x	x	x	x		x	x		36
č. 2 Věk	20 - 30																										0	
	31 - 40							x													x			x		x	5	
	41 - 50																x						x				5	
	51 - 60				x	x							x		x	x									x		x	23
	61 - 70	x		x			x			x	x								x	x								14
	71 a více		x						x				x		x							x						10
č. 3 Lokalizace primárního nádoru	Cékum																										0	
	Rectum			x					x				x	x		x		x		x			x	x	x	x	23	
	Rektosigma.		x				x	x								x											10	
	Sigma				x					x		x				x			x				x				15	
	Ascendent	x																									3	
	Transverzum																										1	
	Descendent					x					x				x								x				4	
č. 4 Stupeň nádorového postižení	I.																										0	
	II.																										0	
	III.					x				x				x								x			x	x	12	
	IV.	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	44	
č. 5 Preparát	Avastin	x	x		x		x	x	x	x		x				x	x					x	x		x	x	38	
	Erbitux			x		x						x		x	x			x	x	x				x			15	
	Vectibix																									x	3	

Otázka	Pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
č. 6 Tělesná hmotnost v době zahájení léčby (v Kg)	50 - 55																															
	56 - 60																															
	61 - 65	x		x													x														x	
	66 - 70					x					x						x													x		
	71 - 75											x					x						x		x							x
	76 - 80				x											x				x							x					
	81 - 85						x		x			x								x				x								
	86 - 90								x														x									
	91 a		x											x	x											x		x	x			
č. 8 Hodnota systol. tlaku před zahájením aplikace léčiva	80 - 90																															
	91- 100																			x												
	101- 110			x																										x		
	111 - 120													x			x											x	x			
	121 - 130	x				x	x				x					x						x				x					x	
	131 - 140				x					x													x		x	x				x		
	141 - 150		x						x			x	x					x	x					x								x
	151 - 160													x																		
161 a																																
č. 10 Hodnota diastolické. tlaku před zahájením aplikace léčiva	50 - 60																		x													
	61 - 70	x																													x	
	71 - 80					x					x					x	x				x	x							x			x
	81 - 90		x	x			x	x			x	x	x	x			x					x	x					x				x
	91 - 100				x						x																					
	101 - 110																															
	111 a ...																															
č. 12 Hodnota tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva	55 - 60											x																				
	61 - 65														x																	
	66 - 70	x	x	x	x						x					x			x					x	x				x			x
	71 - 75						x				x	x	x			x													x			
	76 - 80																						x	x								
	81 - 85					x																									x	
	86 - 90																															x
	91 - 95																															
96 - 100																																
101 a ...																																

Otázka	Pacient	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	C		
č. 6 Tělesná hmotnost v době zahájení léčby (v Kg)	50 - 55					x									x							x							3	
	56 - 60										x														x				2	
	61 - 65									x												x					x		7	
	66 - 70				x				x								x												7	
	71 - 75	x						x	x															x					9	
	76 - 80																													4
	81 - 85												x											x						7
	86 - 90		x	x																x										5
	91 a												x	x		x		x		x							x			12
č. 8 Hodnota systol. tlaku před zahájením aplikace léčiva	80 - 90																												0	
	91- 100																		x						x				3	
	101- 110					x											x										x		6	
	111 - 120										x				x	x			x					x					9	
	121 - 130		x							x				x		x								x			x		13	
	131 - 140	x		x			x	x			x											x							12	
	141 - 150								x																				9	
	151 - 160				x																		x							3
161 a												x																1		
č. 10 Hodnota diastolické. tlaku před zahájením aplikace léčiva	50 - 60					x																							2	
	61 - 70																		x							x			4	
	71 - 80		x	x					x		x		x	x	x			x						x		x	x		25	
	81 - 90	x					x	x		x		x										x	x	x					21	
	91 - 100				x										x														4	
	101 - 110																												0	
	111 a ...																												0	
č. 12 Hodnota tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva	55 - 60	x	x						x											x			x					x	7	
	61 - 65					x																							2	
	66 - 70									x		x			x														14	
	71 - 75						x																						8	
	76 - 80			x							x		x	x			x					x	x	x	x	x	x	x	15	
	81 - 85				x											x				x									5	
	86 - 90							x																					4	
	91 - 95																		x										1	
	96 - 100																												0	
101 a ...																												0		

Otázka	Pacient	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	C
č. 7 Tělesná hmotnost po jednom měsíci aplikace léčby (v Kg)	50 - 55										x			x														4
	56 - 60	x						x							x										x			7
	61 - 65		x															x										6
	66 - 70				x																x							9
	71 - 75			x						x						x							x					5
	76 - 80						x						x													x		6
	81 - 85																											3
	86 - 90					x			x			x					x		x								x	11
	91 a																			x			x	x				5
č. 9 Hodnota systol. tlaku po ukončení aplikace léčiva	80 - 90																											0
	91- 100																								x	x		2
	101- 110										x			x														2
	111 - 120							x								x	x	x		x								12
	121 – 130					x				x		x															x	9
	131 - 140		x		x				x				x		x				x									12
	141 - 150	x		x			x																x	x				10
	151 - 160																					x			x			8
161 a																											1	
č. 11 Hodnota diastolické. tlaku po ukončení aplikace léčiva	50 - 60																											1
	61 - 70					x					x				x					x							x	7
	71 - 80				x			x	x			x	x			x	x	x							x		x	19
	81 - 90	x	x	x			x																					7
	91 - 100									x				x					x			x						10
	101 - 110																						x	x	x			3
	111 a ...																											0
č. 13 Hodnota tepové frekvence před zahájením aplikace léčiva	55 - 60																											4
	61 - 65	x			x															x							x	5
	66 - 70								x		x		x															5
	71 - 75		x	x		x		x														x						16
	76 - 80						x				x		x	x		x	x	x	x				x	x	x	x	x	15
	81 - 85									x						x							x					5
	86 - 90																											0
	91 - 95																											1
	96 - 100																											0
101 a ...																											0	

Otázka	Pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
č. 14 Nežádoucí účinek	Horečka				x																							
	Třesavka																											
	Hypotenze						x							x			x						x					
	Hypertenze			x						x						x						x			x			
	Bolest hlavy						x					x								x				x				
	Nauzea		x								x		x							x					x			x
	Zvracení				x					x											x				x			
	Krvácení																											
	Jiné		P	B							P		P	B								P						
č. 15 Výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace	Otok																											
	Bolest																									x		
	Zarudnutí									x										x								
	Hematom																											
	Alergická r.																											
	Jiné																											
č. 16 Medikamenty aplikované pro potlačení nežádoucích účinků	Antiemetika				x					x											x							
	Antihistaminika																											
	Antihypertenziva																											
	Antipyretika																											
	Antidiaroeika		x								x		x									x						
	Anxiolytika																											
	Antiaistmatika																											
č. 17 Hodnocení kvality života dle Performance status	0	x	x		x		x	x		x	x	x	x		x	x	x	x			x		x		x	x	x	x
	0 - 1			x										x						x			x					
	1									x																		
	1 - 2																								x			
	2					x																						
	2 - 3																				x							
	3																											
	3 - 4																											
	4																											

Otázka	Pacient	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
č. 14 Nežádoucí účinek	Horečka																									
	Třesavka						x																			
	Hypotenze															x										
	Hypertenze	x						x			x				x			x								x
	Bolest hlavy								x			x													x	
	Nauzea		x										x										x			
	Zvracení																		x							
	Krvácení																									
	Jiné				P								P			P		P		P		P		P		B
č. 15 Výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace	Otok																									
	Bolest																									
	Zarudnutí																									
	Hematom																									
	Alergická r.																							x		
	Jiné																									
č. 16 Medikamenty aplikované pro potlačení nežádoucích účinků	Antiemetika		x										x							x						
	Antihistaminika																									
	Antihypertenziva																									
	Antipyretika																									
	Antidiaroeika					x													x		x		x			
	Anxiolytika																									
Antiastrmatika																										
č. 17 Hodnocení kvality života dle Performance status	0														x	x	x			x	x	x		x	x	x
	0 - 1																							x		
	1																									
	1 - 2																									
	2																									
	2 - 3																									
	3																									
	3 - 4																									
4																										

Otázka	Pacient	53	54	55	56	Celkem
č. 14 Nežádoucí účinek	Horečka					1
	Třesavka					1
	Hypotenze	x				2
	Hypertenze			x		3
	Bolest hlavy					3
	Nauzea				x	4
	Zvracení					3
	Krvácení					0
	Jiné			P		6
č. 15 Výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace	Otok					0
	Bolest					0
	Zarudnutí					2
	Hematom					0
	Alergická r.					0
	Jiné					0
č. 16 Medikamenty aplikované pro potlačení nežádoucích účinků	Antiemetika					4
	Antihistaminika					0
	Antihypertenziva					0
	Antipyretika					0
	Antidiaroeika			x		4
	Anxiolytika					0
	Antiastrmatika					0
č. 17 Hodnocení kvality života dle Performance status	0	x	x		x	14
	0 - 1					3
	1			x		1
	1 - 2					0
	2					1
	2 - 3					1
	3					0
	3 - 4					0
	4					0