

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

IN

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

33. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAMI V ONKOLOGIJI DANES, JUTRI

Ljubljana
9. oktober 2020
Domus Medica

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

IN

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

33. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAMI V ONKOLOGIJI DANES, JUTRI

Ljubljana
9. oktober 2020
Domus Medica

33. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Organizacijski odbor

Amela Duratović Konjević, Janez Žgajnar, Srdjan Novaković, Branko Zakotnik

Strokovni odbor:

Janez Žgajnar, Srdjan Novaković, Branko Zakotnik, Urška Ivanuš, Sonja Tomšič,
Vesna Zadnik

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

300 izvodov

Natisnil:

Tiskarna GTO Košir, d.o.o. Kranj, oktober 2020

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-07(497.4)(082)

ONKOLOŠKI vikend (33 ; 2020 ; Ljubljana)

[Trintrideseti onkološki vikend]

33. onkološki vikend : Državni presejalni programi v onkologiji danes, jutri : zbornik : Ljubljana, 9. oktober 2020, Domus Medica / [organizatorja] Kancerološko združenje SZD in Onkološki inštitut Ljubljana ; [uredniki S. Novaković ... et al.]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2020

ISBN 978-961-7029-28-4 (Onkološki inštitut)

1. Novaković, Srdjan

COBISS.SI-ID 30026755

VSEBINA

10. obletnica Državnega programa obvladovanja raka (DPOR) – poročilo Branko Zakotnik.....	5
Cilji in smernice za presejalne programe v onkologiji Vesna Zadnik	11
Državni presejalni programi v onkologiji danes:	
Program ZORA Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič	17
Program DORA Kristijana Hertl, Mateja Kurir Borovčič, Katja Jarm, Veronika Kutnar, Maksimiljan Kadivec	27
Program Svit Dominika Novak Mlakar, Tatjana Kofol Bric.....	33
Državni presejalni programi v onkologiji jutri:	
Rak prostate Tomaž Smrkolj	41
Rak želodca Bojan Tepeš	49
Presejanje za dedne rake Mateja Krajc	55
Pot za uvajanje novih organiziranih presejalnih programov na državni ravni Urška Ivanuš, Branko Zakotnik, Tanja Mate, Tina Bregant	63

DESETA OBLETNICA DRŽAVNEGA PROGRAMA OBVLADOVANJA RAKA

Branko Zakotnik, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Epidemiološki kazalci kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme, saj je med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. Z namenom, da to epidemijo najboljše kot je mogoče obvladujemo, je leta 2010 nastal Državni program obvladovanja raka (DPOR) 2010-2015 in leta 2016 DPOR 2017-2021. Strateški cilji programa so: zmanjševanje incidence, izboljšanje preživetja in boljša kakovost življenja onkoloških bolnikov.

Starostno standardizirana incidenčna stopnja se je po letu 2010 pri moških obrnila navzdol, žal v zadnjih letih opažamo obratno pri ženskah, nedvomno je eden od glavnih vzročnih dejavnikov kajenje. Preživetje se povečuje, kjer pa ponovno opažamo, da bolj pri moških kot pri ženskah. Nedvomno gre precej na račun tega, da vse več rakov odkrijemo v omejenem stadiju. Enako kot podaljševati preživetje pa želimo tudi zagotoviti kakovost preživetja, in sicer s celotno rehabilitacijo od začetka zdravljenja in s paliativno oskrbo za tiste, kjer zdravljenje žal ni uspešno. V zadnjem obdobju smo dosegli premik pri umeščanju celostne rehabilitacije, vendar je pot še dolga in nedvomno pomembna točka DPOR 2022-2026. Enako velja za paliativno oskrbo, kjer bo poleg strokovne javnosti potrebno vključiti tudi celotno družbo.

Uvod

Letos praznujemo deseto obletnico delovanja Državnega programa obvladovanja raka (DPOR). Epidemiološki kazalci kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme, saj je med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem mestu pri ženskah. Tudi globalni kazalci kažejo, da je rak epidemija sodobnega časa. Z namenom, da to epidemijo najboljše kot je mogoče obvladujemo, je leta 2010 nastal DPOR 2010-2015. V tem obdobju smo beležili počasnejšo rast zbolevanja za rakom, bolj pri ženskah kot pri moških, umrljivost za rakom se je v tem obdobju zmanjšala pri obeh spolih. Pri onkoloških bolnikih se je povečalo preživetje glede na prejšnja obdobja. Dokument DPOR 2017-2021 je nastajal leta 2016 z vključitvijo številnih deležnikov, opredeljuje strateške cilje programa: zmanjševanje incidence, izboljšanje preživetja in boljša kakovost življenja onkoloških bolnikov. Za uresničevanje teh strateških ciljev so bili opredeljeni specifični cilji programa za področje primarne in sekundarne preventive, diagnostike in zdravljenja, rehabilitacije, paliativne oskrbe, raziskovanja, izobra-

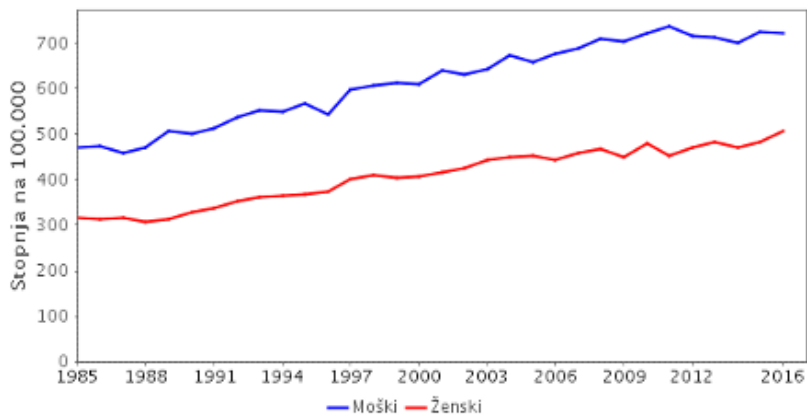
ževanja, spremljanja bremena raka in informacijske tehnologije.

Ob 10. obletnici DPOR želim izpostaviti, kako strateške cilje DPOR (incidenca, preživetje, kakovost življenja) uresničujemo, in predvsem, kako naprej, saj je pred nami izziv DPOR 2022-2026. Nekaj besed bo namenjenih tudi obvladovanju raka ob pandemiji COVID-19.

Incidenca

Najbolj učinkovit način obvladovanja raka je nedvomno, da preprečimo, da z rakom zbolimo. To je zato tudi prvi strateški cilj DPOR, ki je seveda tudi najtežji. Prebivalstvo se stara, verjetnost, da za rakom zbolimo, se s staranjem veča. Tega dejstva danes še ne moremo spremeniti. Lahko pa z ukrepi primarne preventive, kakor tudi z nekaterimi presejalnimi programi (za raka materničnega vratu in raka debelega črevesa in danke), s katerimi odkrivamo predrakave spremembe, ki jih zdravimo oziroma odstranjujemo, s čimer vplivamo na incidenco. Kaj smo uspeli doseči s temi ukrepi, prikazuje Slika 1.

Slika 1. Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard), moški in ženske



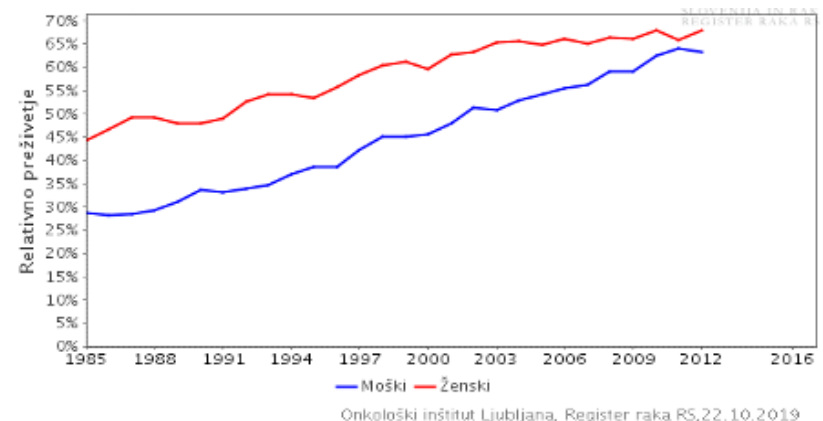
Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 24.07.2020

Podatki kažejo, da se je starostno incidenčna stopnja po letu 2010 pri moških sploščila oziroma celo obrnila navzdol. Ravno raki pri moških predstavljajo glavni problem obvladovanja rak pri nas, saj je rak kot vzrok smrti na prvem mestu pri slovenskih moških. Po drugi strani pa opažamo v zadnjih letih porast starostno standardizirane incidence pri ženskah, nedvomno je eden od glavnih dejavnikov problem kajenja pri ženskah. Seveda pa je potrebno natančneje opredeliti, kateri so tisti raki, ki k temu prispevajo. S tem problemom, ki ni samo slovenski, se bo potrebno v bodoče spopasti, če želimo uresničevati prvi strateški cilj DPOR.

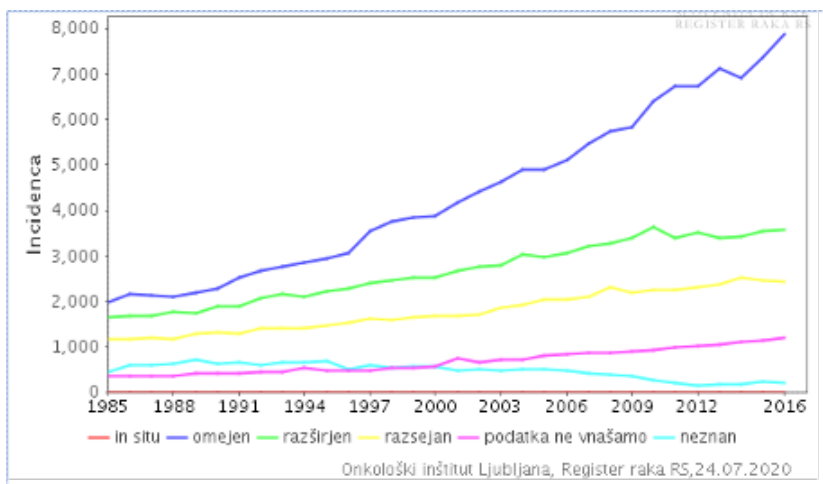
Preživetje

Petletno relativno ali čisto preživetje je postalo mednarodni standard za obvladovanje raka. Na preživetje vpliva stadij bolezni in zdravljenje. Zdravljenje mora biti strokovno utemeljeno, dostopno in pravočasno. Podatke o petletnem relativnem preživetju po spolu in v časovnih obdobjih prikazuje Slika 2, stadij bolezni v teh časovnih obdobjih pa Slika 3.

Slika 2. Petletno relativno preživetje, vsi raki, moški in ženske



Slika 3. Incidenca po stadijih, vsi raki, moški in ženske



Slika 2 prikazuje, da drugi strateški cilj uresničujemo. Preživetje se povečuje, ponovno opažamo, da bolj pri moških kot pri ženskah. S tem uspešno izboljšujemo glavni problem raka v Sloveniji – rak pri moških. Na Sliki 3 vidimo, da odkrivamo relativno vedno več rakov v omejenem stadiju, kar nedvomno vodi k izboljšanju preživetja, ki ga beležimo. Kakšni so pa trendi v zagotavljanju pravočasnega in strokovno podprtega zdravljenja, pa iz trenutno dostopnih podatkov ni mogoče razbrati. To bo možno za pogoste rake z uvedbo kliničnih registrov in sodelovanjem s strokovnimi timi ustreznih področij. Vsekakor bo to eden glavnih izzivov DPOR 2022-2026. Smernice sicer imamo, vendar brez ustreznega beleženja postopkov zdravljenja in pravočasnosti le teh smernice seveda ostajajo le na papirju.

Kakovost življenja

Ni pomembna le dolžina preživetja, predvsem je pomembna kakovost preživetja in ravno temu se v preteklosti nismo kaj dosti posvečali, postaja pa to danes glavni cilj, ko govorimo o obvladovanju raka. Zato smo naš strateški cilj razdelili na dve poglavji: celostno rehabilitacijo, ki zajema vse od diagnoze do ozdravitve, kar omogoča bolniku kolikor je to možno normalno vključevanje v vsakdanje življenje in družbo, ter paliativno oskrbo za vse tiste, kjer danes žal zdravljenje še ni uspešno. Merjenje kakovosti življenja je bistveno težje, vsekakor o tem lahko največ pove le posamezni bolnik. Metode so precej zapletene in niso še povsem uveljavljene kot standardni način spremljanja uspešnosti obvladovanja raka, bodo pa morale postati v bodočnosti. Pri nas je v teku triletni projekt celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojke, z željo, da to postane naša praksa v bodoče, seveda za vse onkološke bolnike. Na področju paliativne oskrbe smo uspeli narediti precej, vendar mnogo premalo. Letos so vključili tečaj iz paliativne oskrbe (1 teden!) kot obvezni del kurikulu-ma vseh kliničnih specializacij. Zadovoljni smo lahko s tem prebojem, upam, da se bo obseg tega razširil. Mislim, da to ni samo stvar medicine, temveč celotne družbe, kje smo, se je pokazalo sedaj ob pandemiji. Vsekakor je to področje, kjer bo potrebno situacijo izboljšati.

DPOR 2022-2026

V letu 2020/21 bo potrebno v soglasju z vsemi deležniki izoblikovati Akcijski načrt za DPOR 2022-2026. Vsekakor bo glavni nosilec aktivnosti kot do sedaj edini vseobsegajoči onkološki center v državi Onkološki inštitut Ljubljana. Pojavil se je nov moment, februarja letos je Evropska komisija na pobudo predsednice Ursule von der Leyen postavila obvladovanje raka kot eno od glavnih prioritet v EU z zagonom Evropskega programa za obvladovanje raka (EU Beating Cancer Plan). Vsekakor bomo uskladili naš Akcijski načrt DPOR

2022-2026 s priporočili EU Beating Cancer Plan. Glede na preliminarne informacije s strani oblikovalcev tega programa pa bistvenih razlik od naših že zastavljenih ciljev ne bo. Akcijski načrt DPOR 2022-2026 bomo pripravili za javno razpravo do spomladi 2021, pričakujemo, da ga bo Vlada RS potrdila jeseni 2021, ko bo Slovenija tudi predsedovala EU.

Vpliv pandemije COVID-19 na obvladovanje raka

Iz vsega povedanega je jasno, da je obvladovanje raka zelo kompleksen sistem, ki smo ga uspeli v Sloveniji z vrsto težav umestiti do te mere, da lahko poročamo o določenih uspehih. S pojavom pandemije COVID-19 in vsemi ukrepi, povezanimi s tem, pa se je v tem kompleksnem sistemu marsikaj spremenilo. Začasno so bili ustavljeni presejalni programi, v veliki meri je otežena dostopnost do zdravnikov in diagnostike (pričakujemo lahko porast napredovalih stadijev). Ne vemo, v kakšni meri je strah ljudi pred COVID-19 premagal strah pred rakom in zaradi tega strahu ne vstopajo v zdravstveni sistem, čeprav lahko rečemo, da je rak bistveno bolj nevarna bolezen. Upam, da se bodo strasti umirile, sprejeti bo potrebno nov način higienskih navad v vsakdanjem življenju in da bodo dejavnosti za obvladovanje raka, ki potekajo in ki jih bomo načrtovali, potekale nemoteno. Če se to ne bo zgodilo, bo vsakršno načrtovanje obvladovanja raka obsojeno na neuspeh.

Zaključek

Skupaj zmoremo. Usklajeno celostno obvladovanje raka zagotavlja rezultate, kot prikazujemo. Izzivov imamo veliko, zastaviti si moramo realne cilje in jih s strokovno podprtimi dejanji uresničiti. Smernice same po sebi niso dovolj, potrebno bo spremljati, kako jih uresničujemo, da bo zdravljenje optimalno in zagotavljalo kakovostno preživetje, ki mora postati glavni cilj DPOR.

Priporočene spletne strani:

www.dpor.si

www.slora.si

<https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12154-Europe-s-Beating-Cancer-Plan>

CILJI IN SMERNICE ZA PRESEJALNE PROGRAME V ONKOLOGIJI

Vesna Zadnik, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Presejanje za raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s preprostimi preiskavami med ljudmi, ki še nimajo nobenih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Vsakemu pozitivnemu presejalnemu testu morajo slediti diagnostične preiskave. Svet Evropske zveze je državam članicam leta 2003 priporočil, da uvedejo presejanje za raka dojk, materničnega vratu ter debelega črevesa in danke kot organiziran populacijski program. Le takšni organizirani programi zagotavljajo zadostno udeležbo ciljnih skupin prebivalcev, s tem pa zmanjšanje umrljivosti za rakom. Dodaten pogoj za uspeh je kakovost vseh postopkov, vključno s pravočasnim in kakovostnim zdravljenjem pri presejanju odkritih sprememb. Slovenija spada med redke evropske države, kjer na populacijski ravni uspešno izvajamo vse tri priporočene presejalne programe. Uvajanje novih populacijskih organiziranih presejalnih programov za raka je kompleksen in dolgotrajen proces, za katerega je potrebna strokovna in politična podpora.

Uvod

Bolnikov z rakom je po vsem svetu čedalje več, pa tudi med vzroki smrti v razvitem svetu, tudi v Sloveniji, že nekaj časa nadomeščajo bolezni srca in ožilja na prvem mestu. Pomembno vlogo pri obvladovanju raka ima sekundarna preventiva, ki je namenjena čim prejšnjemu odkrivanju raka ali predrakavih sprememb. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje večine rakov uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji razvoja. Ključna javnozdravstvena ukrepa, ki se izvajata v okviru onkološke sekundarne preventive, sta zgodnje odkrivanje bolezni in presejanje. Med ukrepe za zgodnje odkrivanja raka uvrščamo vse tiste, ki pomagajo pri čim hitrejšem odkrivanju bolezni, ki se je že izrazila s kliničnimi simptomi ali znaki. Na ta način se v populaciji poveča delež bolnikov z zgodnjimi stadiji bolezni, zmanjša pa se delež tistih z napredovalo boleznijo. Od tu izvira tudi angleški izraz za zgodnje odkrivanje – "downstaging" oz. »zniževanje stadija«. V okviru zgodnjega odkrivanja naj bi po eni strani z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na zgodnje simptome in znake raka, po drugi pa zdravnike usposobili, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili. V tem prispevku se osredotočamo na drugi javnozdravstveni ukrep, ki ga izvajamo v okviru sekundarne preventive – presejanje.

Presejanje

Za odkrivanje nekaterih vrst raka so na voljo bolj ali manj preproste preiskave, testi, s katerimi je možno pri ljudeh, ki še nimajo nobenih težav, ugotoviti, ali morda raka ali njegove predstopnje že imajo. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz "screening", v slovenščini pa se uveljavlja prevod presejanje, saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, pri katerih obstaja večja verjetnost, da bi lahko bili bolni; v bistvu gre za preventivne preglede. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave. Presejanje je lahko individualno (ali oportunistično), na pobudo posameznikov ali zdravnikov. Slaba stran individualnega presejanja je, da je večinoma tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščen del ljudi, zato je njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh majhen. Da bo presejanje učinkovito, je potrebno pregledati pretežni del (vsaj 70 %) ciljne skupine prebivalstva, kar je mogoče doseči z organiziranim, populacijskim presejanjem. V organiziranem presejanju na preiskave sistematično vabimo skupine ljudi bodisi z osebnimi vabili bodisi z oglaševanjem v sredstvih javnega obveščanja. Vabimo lahko množično – vse osebe iz določene populacije oziroma starostno omejene subpopulacije ali pa se omejimo le na tiste z visokim tveganjem bolezni.

Mednarodna priporočila o presejanju za raka

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger leta 1968. Posamezne države, združenja in organizacije (vključno z Svetovno zdravstveno organizacijo) so merila v zadnjih dvajsetih letih sicer nekoliko posodobile in prilagodile današnjemu času, vendar pa ključne usmeritve, ki se jih držimo ob uvajanju novih presejalnih programov, še vedno ostajajo enake: bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem, prednosti presejanja morajo biti večje od potencialnih pomanjkljivosti, zdravljenje bolezni, na katero presejamo, mora biti uspešno, na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko in zdravljenje pri presejanju odkritih sprememb, ciljna populacija mora biti določena in do nje znamo dostopati, preiskava mora biti zanesljiva, cenovno ugodna, preprosta za izvedbo in za preiskovance sprejemljiva; za javnozdravstveni učinek je pomembno, da se večina povabljenih odzove vabilu na preiskavo, potrebno je stalno spremljanje presejalnega programa in zagotavljanje visoke kakovosti.

Svet Evropske unije je 2003 sprejel še vedno aktualna priporočila o presejanju za raka, ki obvezujejo države članice, da pri uvajanju organiziranih presejalnih upoštevajo naslednje ukrepe:

1. Implementacija presejalnih programov

- a) države naj uvedejo tiste sistematične populacijske presejalne programe, za katere je znanstveno potrjeno, da zmanjšujejo umrljivost za rakom;
- b) presejalni programi naj bodo organizirani v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti;
- c) udeleženci programov morajo biti seznanjeni z vsemi prednostmi in pomanjkljivostmi presejanja;
- d) zagotoviti je treba vse nadaljnje diagnostične postopke, zdravljenje in psihološko podporo v skladu z enotnimi, na dokazih temelječimi smernicami;
- e) zagotoviti je treba dovolj človeških in finančnih virov za primerno organizacijo in za nadziranje kakovosti;
- f) pri odločanju o uvedbi presejalnih programov na državni ali regijski ravni naj države upoštevajo breme bolezni in zdravstvene zmogljivosti, ki so na voljo, možne stranske učinke presejanja in njegove stroške ter izkušnje iz raziskav in pilotnih projektov;
- g) vzpostaviti je treba sistem za vabljenje ljudi in za zagotavljanje kakovosti na vseh ravneh;
- h) pred uvedbo presejanja je treba poskrbeti za ustrezno zakonodajo v zvezi z varovanjem osebnih podatkov.

2. Registracija in upravljanje s podatki

- a) za vodenje organiziranih presejalnih programov je treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem;
- b) poskrbeti je treba, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je udeležba čim večja;
- c) zbirati in obdelati je treba vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalne preiskave in diagnostičnih preiskav;
- d) podatke je treba zbirati in obdelati v skladu z zakonskimi predpisi o varovanju osebnih podatkov.

3. Nadzorovanje

- a) redno je treba spremljati in nadzirati kazalnike uspešnosti programa in o njih seznanjati javnost in osebje, ki sodeluje pri presejanju;
- b) pri vzpostavitvi in vzdrževanju presejalne baze podatkov je treba upoštevati standarde, opredeljene v Evropski zvezi registrov raka, seveda v skladu z zakonodajo o varovanju osebnih podatkov;
- c) presejalne programe je treba nadzirati v rednih intervalih.

4. Izobraževanje

- a) vse osebje, ki sodeluje pri presejanju, mora biti ustrezno usposobljeno, da lahko zagotavlja čim kakovostnejše presejanje.

5. Odziv

- a) pri organiziranem presejanju je treba zagotoviti čim večji odziv ciljne skupine, ki mora biti z vsemi postopki ustrezno seznanjena;
- b) posebej je treba paziti na enako dostopnost presejanja za vse skupine prebivalstva, pri čemer je treba upoštevati tudi posebne potrebe nekaterih skupin.

6. Uvajanje novih presejalnih testov

- a) nove presejalne teste naj bi v rutinsko zdravstveno varstvo uvedli šele potem, ko bi se izkazali za učinkovite v randomiziranih kliničnih raziskavah in ko je dovolj dokazov o njihovi stroškovni učinkovitosti;
- b) pri novih presejalnih testih je treba raziskovati ne le vpliv na umrljivost, pač pa tudi na zdravljenje, stranske učinke in na kakovost življenja;
- c) pri raziskovanju novih metod je treba združiti izsledke več različnih raziskav;
- d) tudi pred uvajanjem modifikacij že obstoječih presejalnih testov je treba počakati na oceno njihove učinkovitosti.

Vrednotenje učinkovitosti presejanja

V presejanju primarno stremimo k zmanjšanju umrljivosti za določenim rakom na populacijski ravni, pri tistih presejanjih, kjer odkrivamo in odstranjujemo tudi predrakave spremembe, pa tudi k zmanjševanju pojavnosti raka. Priča-kuje se tudi večji delež odkritih rakov v nižjih stadijih ter več premalignih dia-gnoz. Oboje vodi v manj invazivno zdravljenje zbolelih, s tem boljšo kakovost življenja in boljše preživetje presejane populacije ter manjšo obremenjenost zdravstvenega sistema. Vendar pa ima iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih mnogi sploh ne bodo zboleli ali umrli za rakom, tudi svojo slabo stran: če drugega ne, lahko povzroči zaskrbljenost ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna, boleča ali ima neželene učinke. Kot večina preiskav v medicini imajo tudi presejalne nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Njihov delež je sicer majhen, vendar če je rezultat napačno negativen, lahko preiskovancu nepravilno zagotovimo, da je zdrav, pa v resnici že ima začetno bolezen. Napačno pozitivni rezultati pa povzročajo po nepotrebnem zaskrbljenost in bremenijo zdravstveni sistem z nepotrebniimi nadaljnjiimi preiskavami. Prav zato je v presejanju pomembna čim večja kakovost, ki zagotavlja kar najmanjši delež napačnih izvidov.

Kakovost presejalnih programov se spremlja s setom usklajenih kazalnikov, ki naslavljajo ključne korake presejalnega procesa: vabljenje in udeležba, izvedba presejalnega testa, ocena in sledenje najdenih sprememb, napotitve na nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje, izvedba zdravljenja, kjer je to indicirano, ter spremljanje intervalnih rakov, torej tistih, ki jih v presejani populaciji nismo

odkrili. Ti kazalniki so natančno definirani v smernicah za zagotavljanje kakovosti organiziranih presejalnih programov, ki jih imamo na ravni Evropske zveze sprejete za vse tri priporočene presejalne programe. Kazalnike rutinsko spremljajo in poročajo presejalni programi sami v sklopu svojih informacijskih sistemov.

Uveljavljeni presejalni programi

Svet Evropske zveze je priporočil državam članicam, da uvedejo organizirane presejalne programe za tri rake:

1. raka materničnega vratu s pregledovanje celic v brisu materničnega vratu;
2. raka dojke z mamografijo;
3. raka debelega črevesa in danke s testom blata na prikrito krvavitev.

Svet Evropske zveze se ni odločil, da bi priporočil tudi intervale, v katerih naj bi presejalne preiskave ponavljali. Prav tako je podal samo starostni razpon udeležencev v presejalnih programih. Posameznim državam je svetovano, naj oboje določijo same glede na epidemiološke značilnosti bolezni v populaciji in zmogljivost zdravstvenega sistema.

Slovenija spada med redke evropske države, kjer na populacijski ravni uspešno izvajamo vse tri priporočene presejalne programe: Program ZORA za raka materničnega vratu (<http://zora.onko-i.si/>), Program DORA za raka dojke (<http://dora.onko-i.si/>) ter Program Svit za raka debelega črevesa in danke (<http://www.program-svit.si/>). Vsi delujejo v skladu z evropskimi smernicami kakovosti in imajo vzpostavljene sisteme za spremljanje kakovosti in učinkovitosti. Njihova učinkovitost na populacijski ravni že daje ugodne rezultate.

Zaključek

Trije uveljavljeni presejalni programi dajejo izjemne rezultate na populacijski ravni. Prva naloga zdravstvenega sistema je torej nadaljnja podpora izvajanju programov. Seveda pa je potrebno delovanje programov sproti prilagajati novim strokovnim spoznanjem. Veliki koraki so v bližnji prihodnosti predvideni predvsem na področju razpoznavne in bolj ciljanega presejanja oseb z večjim tveganjem.

Uvajanje novih populacijskih organiziranih presejalnih programov za raka je kompleksen in dolgotrajen proces, za katerega je potrebna strokovna in politična podpora. Naše dosedanje izkušnje kažejo, da je za učinkovito pripravo in izvedbo vsakega populacijskega presejalnega programa potreben določen čas, ponekod tudi 10 let in več. Ko na podlagi strokovne presoje sklenemo, da

predlagano presejanje izpolnjuje merila za uvedbo organiziranega programa, je potrebno usposobiti primerno število osebja, ga povezati v multidisciplinarnе time, izdelati računalniško podporo za spremljanje in ocenjevanje programa, jo povezati z registri raka in zagotoviti primerno opremo ne le za presejanje, ampak tudi zdravljenje v presejanju odkritih sprememb ter nenazadnje celoten proces ustrezno zakonodajno in finančno podpreti.

Viri

1. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 317-9.
2. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* 2018; 190: E422-9.
3. European Commission C. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Official Journal of the European Union*. 2003: L327/34.
4. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M, eds. *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008: 69-92.
5. Krajc M. Screening. In: Kovačić L, Zaletel-Kragelj L, eds. *Management in health care practice: a handbook for teachers, researchers and health professionals*. Zagreb: Hans Jacobs Publishing Company, 2008: 286-307.
6. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segnan N, et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Brussels: European Commission, 2017: 313.
7. Primic-Žakelj M, Zadnik V. Presejanje in zgodnje odkrivanje raka. In: Hočevar M, Strojjan P, eds. *Onkologija : učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2018: 58-68.
8. Wilson JMG, Junger JJ. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968: 163.

DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAMI V ONKOLOGIJI DANES: PROGRAM ZORA

Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Slovenija je na poti k eliminaciji raka materničnega vratu (RMV) kot javnozdravstvenega problema, k čemur je največ doprineslo zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb v okviru programa ZORA, v prihodnje bo pomembno doprineslo tudi cepljenje proti HPV. Državni program ZORA je bil vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Po najboljših močeh skuša slediti Evropskim smernicam za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za RMV. Program že dosega javnozdravstvene učinke, saj se Slovenija uvršča v sam vrh držav, ki so po uvedbi organiziranega presejanja učinkovito zmanjšale breme tega raka. Program ZORA čakajo novi izzivi pri e-povezavi z izvajalci in uvajanju sistema za zagotavljanje in nadzor kakovosti na vseh ravneh programa. Poseben izziv predstavlja tudi uvajanje s HPV-povezane tehnologije v skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in dopolnjenimi Evropskimi smernicami iz leta 2015, saj v presejanje že vstopajo cepljene generacije deklic z manjšim tveganjem predrakavih sprememb in raka. Posebna skrb je namenjena neodzivnicam, ki so bolj ogrožene z RMV, ki je pri njih tudi pogosteje odkrit v razširjeni obliki. Pandemija novega koronavirusa predstavlja pomemben izziv na področju obvladovanja RMV tako v Sloveniji kot globalno. Nujno je zagotoviti, da zaradi pandemije ne bodo zastali dokazano učinkoviti preventivni ukrepi, kamor sodita tudi presejanje za RMV in cepljenje proti HPV, saj se bo s tem zagotovo poslabšalo zdravje prebivalcev.

Znanstvena izhodišča

Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Zato je v državah z dolgoletno tradicijo organiziranih presejalnih programov incidenca RMV praviloma majhna. Kakovostno organizirani populacijski presejalni programi, ki temeljijo na rednih, tri- do petletnih citoloških pregledih brisov materničnega vratu (BMV), omogočajo zmanjšati incidenco RMV do 80 % in umrljivost do 90 %.

Ukrepi za preprečevanje RMV temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s človeškimi papilomavirusi (*angl. human papillomaviruses, HPV*) in postopnega razvoja bolezni, preko predrakavih sprememb do raka. Proces je dolgotrajen, v povprečju traja 10 ali več let. Ko se okužba s HPV očisti, praviloma nazaduje tudi predrakava sprememba, ki jo je okužba povzročila. Nazaduje okoli 90 % predrakavih sprememb nizke stopnje, v RMV napreduje okrog 30–50 % predrakavih sprememb visoke stopnje. Zaradi zagotavljanja ugodnega razmerja med koristmi in škodo, ki jo s presejanjem lahko povzročimo ženskam, ki nikoli ne bi zbolele z RMV, je cilj presejanja odkriti in zdraviti predrakave spremembe visoke stopnje in zgodnje stadije RMV. Globoko ekscizijsko zdravljenje materničnega vratu lahko poveča tveganje za prezgodnji porod in cerklažo, to tveganje je manjše pri sodobnih operativnih tehnikah.

Napori za obvladovanje RMV imajo dolgo zgodovino. Prve raziskave v 60.' in 70.' letih prejšnjega stoletja so pokazale manjšo incidenco ploščatoceličnega RMV med redno presejanimi ženskami v primerjavi z nepresejanimi in manjšo incidenco RMV po uvedbi presejalnega programa v primerjavi s tisto pred tem. Prve presejalne programe so v 60.' letih prejšnjega stoletja začeli na Finskem, Norveškem in na Nizozemskem. V začetku 90.' let je v okviru programa Evropa proti raku začelo delovati Evropsko presejalno mreže za RMV, v okviru katerega so leta 1993 nastale prve Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu. Leta 2003 je Svet Evropske zveze sprejel Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi, ki opredeljujejo organizirano, populacijsko presejanje za RMV, raka dojk in raka debelega črevesa in danke. Leta 2008 so izšle prenovljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu. Uporabo klinično preverjenih testov HPV v organiziranih presejalnih programih in uvedbo cepljenja proti HPV obravnavajo Evropske smernice, izdane leta 2015.

Uvajanje in potek programa ZORA

Organizirano populacijsko presejanje za RMV na državni ravni je bilo v Sloveniji vzpostavljeno leta 2003 v okviru programa ZORA. Pred uvedbo organiziranega presejanja je v Sloveniji že od 60.' let prejšnjega stoletja potekalo priložnostno presejanje, ki je bilo prepuščeno odločitvi ženske in njenega ginekologa, nihče tudi ni spremljal in nadziral kakovosti storitev. Kljub temu se je incidenca RMV v Sloveniji začela zmanjševati vse do začetka 90.' let, ko se je, podobno kot v ostalih državah Vzhodne Evrope, začela večati. To je bilo opozorilo, da s priložnostnim presejanjem ne uspemo več obvladovati bremena bolezni, zato so se v Sloveniji pričeli napori za vzpostavitev organiziranega presejanja, v katerem se zagotavlja zadostna pregledanost žensk ustrezne starosti in spremlja ter nadzira kakovost storitev na vseh ravneh, od vabljenja na presejalne preglede, presejanja, nadaljnje diagnostike, do zdravljenja in spremljanja po zdravljenju.

Upravljanje, izvajanje in presejalno politiko programa ZORA določa Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19). Ciljna skupina programa ZORA so ženske, stare 20–64 let. Presejalne preglede opravljajo ginekološki timi na primarni ravni. Ženska se lahko na presejalni pregled naroči sama oziroma jo vsake tri leta povabi njen izbrani osebni ginekolog. Ženske, ki štiri leta niso opravile pregleda (zamudnice), prejmejo vabilo upravljavskega centra. Presejalni pregled lahko opravijo tudi ženske, starejše od 64 let, vendar nanj niso aktivno vabljene. Izvajalce pri obravnavi ženske in njenih vzorcev usmerjajo strokovne smernice in priporočila programa ZORA.

Z uvedbo presejalnega programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) začel delovati upravljavski center programa s centralnim informacijskim sistemom programa ZORA (register ZORA), ki deluje v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000 in 31/2018). Podatke v register ZORA v skladu z metodološkimi navodili posredujejo vsi slovenski laboratoriji, ki diagnosticirajo vzorce materničnega vratu, ne glede na razlog odvzema vzorca in starost ženske. Po implementaciji prenovljenega informacijskega sistema ZORA bo naročanje laboratorijskih preiskav in posredovanje izvidov standardizirano in elektronsko za vse vrste laboratorijskih preiskav in kolposkopijo, prenovljen register bo povezan z Elektronskim registrom cepljenih oseb in neželenih učinkov. Zdravstveni delavci, ki bodo obravnavali žensko ali vzorce materničnega vratu, bodo lahko v skladu z zakonskimi določili vpogledovali v tiste podatke o ženski, ki jih potrebujejo za obravnavo. Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje pregledanosti ciljne populacije in priložnostnega presejanja ter vabljenje žensk na presejalne preglede. Pomemben del organiziranega presejalnega programa je spremljanje in nadzor kakovosti dela izvajalcev ter rezultatov programa, tako v presejanju kot pri nadaljnji diagnostiki, zdravljenju ter spremljanju po zdravljenju.

Rezultati programa ZORA

Slovenske ženske so program ZORA dobro sprejele, 72 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov na tri leta in 82 % na pet let. Okrog 95 % žensk ima negativen presejalni izvid BMV in se vrnejo v redno presejanje. Verjetnost, da bo ženska z negativnim presejalnim izvidom zbolela z RMV še pred naslednjim presejalnim pregledom, je izjemno majhna. Od 150.420 žensk z negativnim izvidom presejalnega testa BMV v Sloveniji v letu 2014 je bil v treh letih po presejalnem pregledu RMV odkrit pri 19 ženskah. Pri ženskah, ki se udeležujejo presejanja, rake odkrivamo v nižjih stadijih, ko je zdravljenje manj intenzivno, kakovost življenja in preživetje pa boljša. Okoli 5 % žensk ima presejalni izvid patološki. Te ženske potrebujejo dodatno diagnostiko, ki je odvisna od stopnje sprememb. Okrog 4 % vseh presejanih žensk ima patolo-

ški presejalni izvid nizke stopnje, zdravljenje bo potrebovalo 9–19 %, ostale se bodo zaradi negativnih rezultatov na kontrolnem pregledu vrnila v presejanje. Okrog 1 % žensk ima patološki presejalni izvid visoke stopnje, te ženske so napotene na kolposkopijo, okrog 66 % teh žensk bo potrebovalo zdravljenje. Manj kot 1 % presejalnih vzorcev je neuporabnih, takrat mora ženska presejalno preiskavo ponoviti.

V zadnjih letih v Sloveniji z RMV zbolevajo predvsem neodzivnice, to so ženske, ki se presejalnih pregledov ZORA ne udeležujejo redno. Pri njih je rak odkrit praviloma v napredovalem stadiju, ko je kljub sodobnemu zdravljenju slabše ozdravljiv, kar se na populacijski ravni kaže v zmanjšanem preživetju.

Primerjave s tujino

Presejalne politike se med državami razlikujejo, najpogosteje zaradi prilaganja znanstvenih in strokovnih izhodišč nacionalnim posebnostim; pogosto se razlikujejo tudi priporočila ameriških in evropskih strokovnih združenj. V Sloveniji sledimo priporočilom Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV 2008 in suplementa 2015, ki jih je izdala Mednarodna agencija za raziskovanje raka pri SZO.

Med državami se zelo razlikujejo tudi zmanjšanje incidence, umrljivosti in stroškovna učinkovitost programov. Najboljše rezultate dosegajo organizirani, populacijski presejalni programi. V Sloveniji se je po uvedbi organiziranega presejalnega programa ZORA incidenca RMV prepolovila, v zadnjih letih zbolijo okoli 100–120 žensk in umre 40–50 žensk. S starostno standardizirano incidenčno stopnjo (svetovni standard) okoli 7/100.000 žensk in umrljivostno stopnjo okoli 2/100.000 žensk se zadnja leta Slovenija že uvršča med države z najmanjšim bremenom RMV na svetu in v Evropi. V preteklosti temu ni bilo tako. RMV je bil v obdobju 1962–1965, ob vzpostavitvi Registra raka RS, drugi najpogostejši rak pri ženskah. V letu 1962 je bila zabeležena največja registrirana incidenca RMV v Sloveniji okrog 28/100.000, kar je primerljivo z incidenco v Afriki danes. Za umrljivost so podatki na voljo od leta 1985 dalje, ko je bila starostno standardizirana umrljivostna stopnja (svetovni standard) okrog 8/100.000.

Bistveno za uspeh programov sta visoka udeležba ciljne skupine žensk in kakovost vseh postopkov, kar je mogoče doseči le z organiziranimi populacijskimi programi. Leta 2017 je izšlo Drugo poročilo o presejalnih programih v Evropi, ki opisuje, kako države članice upoštevajo priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi. Ugotovili so, da v 22 evropskih državah že izvajajo organizirano populacijsko presejanje za RMV ali pa ga načrtujejo. Nekatere države postopno uvajajo organizirano presejanje s testom HPV za starejše ženske, na primer na Danskem, Finskem, Švedskem, Portugalskem, v Italiji in Romuniji. Nizozemska je že uvedla presejanje s testom HPV na ravni cele

države, neodzivnicam pa je ponudila možnost samoodvzema vzorca doma za test HPV. V presejalne programe vstopajo prve generacije cepljenih deklic, zaenkrat posebnih presejalnih shem za cepljene države še ne uvajajo, preverjajo pa različne možnosti. V nekaterih državah se še vedno izvaja dvojno presejanje s testom HPV in BMV (kotestiranje), ki ga Evropske smernice izrecno odsvetujejo.

Razvoj programa ZORA v prihodnosti

Po sedemnajstih letih uspešnega delovanja se program ZORA srečuje z novimi izzivi, ki izhajajo predvsem iz spoznanja, da je za nastanek RMV nujna, vendar ne zadostna, predhodna okužba s HPV. Dopolnitve evropskih priporočil iz leta 2015 in poziv SZO k eliminaciji RMV kot javnozdravstvenega problema nam nalagajo presojo presejalne politike, ki vključuje spremembo presejalnega testa in podaljšanje presejalnega intervala pri izbranih ženskah (starejših in cepljenih proti okužbi s HPV), ki bodo presejane s testom HPV.

V programu ZORA smo se na nujne spremembe že začeli pripravljati in jih predvideli v Državnem programu obvladovanja raka. Presoja presejalne politike in uvajanje sprememb bo večfazno. Zaključili smo randomizirano nadzorovano raziskavo, s katero smo proučili, kako se neodzivnice programa ZORA odzovejo na povabilo, da si bris za test HPV odvzamejo doma, same. V okviru programa ZORA potekata projekta Prenova informacijskega sistema programa ZORA in Pilotna raziskava za umestitev tekočinske citologije v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. V okviru mednarodnega konzorcija Toward Improved Cancer Screening in Europe (EU-TOPIA, Obzorje 2020) smo prilagodili nizozemski matematični model (simulator) MISCAN za presejanje za RMV, dojki in debelega črevesa in danke na slovenske razmere. Slovenski model za presejanje RMV bomo uporabili za oceno stroškovne učinkovitosti različnih možnosti nove presejalne politike. V okviru mednarodnega konzorcija Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC, Projekt skupnih ukrepov Evropske komisije) sodelujemo pri oblikovanju priporočil za nadaljnji razvoj organiziranega presejanja za rake v Evropi in identifikaciji ter premagovanju ovir za povečanje koristi presejanja.

Eliminacija raka materničnega vratu kot javnozdravstvenega problema

Da bi zmanjšali globalne neenakosti v bremenu RMV in do največje možne mere izkoristili izjemno učinkovita preventivna ukrepa, ki ju imamo na voljo za preprečevanje RMV, je leta 2018 SZO pozvala h globalni eliminaciji RMV kot javnozdravstvenega problema s cepljenjem proti okužbi s HPV in zgodnjim

odkrivanjem in učinkovitim zdravljenjem predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranih presejalnih programov. SZO je določila mejo bremena RMV, pri kateri le ta ni več javnozdravstven problem, pri starostno standardizirani incidenčni stopnji (svetovni standard) 4/100.000 žensk. SZO opozarja, da je cepljenje proti HPV izjemno učinkovito, vendar samo ne zadošča za eliminacijo. Zato poziva države, da še naprej vlagajo napore tako v cepljenje proti HPV kot organizirano presejanje. Za eliminacijo RMV je v Sloveniji nujno ohranjati vsaj 70-odstotno pregledanost žensk v programu ZORA, 90-odstotno zdravljenje odkritih predrakavih sprememb materničnega vratu in doseči 90-odstotno precepljenost deklet proti HPV.

Delovanje programa ZORA v času pandemije COVID-19

Zaradi epidemije COVID-19 je bilo presejanje v programu ZORA med 11. 3. in 9. 5. 2020 začasno ustavljeno, ves čas epidemije pa je potekala obravnava žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu visoke stopnje in obravnava nosečnic s spremembami materničnega vratu. Na podlagi ekstrapolacije podatkov registra ZORA smo ocenili, za koliko se bo zmanjšala 3-letna pregledanost ciljne skupine žensk zaradi prekinitve presejanja in zaradi dodatnih zamud, ki bodo nastale zaradi manjšega števila pregledanih žensk ob podaljšanih časovnih normativih zaradi zagotavljanja varnosti pred okužbo z novim koronavirusom v ginekoloških ambulantah. Za ohranitev 3-letne pregledanosti, kot je bila pred začetkom pandemije, bi morali ginekološki timi od sredine maja 2020 do februarja 2021 opraviti 120 % pregledov glede na obdobje pred pandemijo. Če želimo ohraniti vsaj 70-% pregledanost, bi morali pregledati vsaj toliko žensk kot pred pandemijo. Če se bo mesečno število pregledanih žensk zmanjšalo za četrtno oziroma polovico, se bo 3-letna pregledanost zmanjšala na 65 % oziroma 60 %. Vsako zmanjševanje pregledanosti v programu ZORA vodi v zapoznelo odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu, zaradi česar se bo zagotovo ponovno povečala incidenca RMV v Sloveniji.

Zaključek

Slovenija je na poti k eliminaciji RMV kot javnozdravstvenega problema, k čemur je največ doprineslo organizirano populacijsko presejanje v okviru programa ZORA, v prihodnje pa bo k temu dodatno doprineslo tudi cepljenje proti HPV. Za eliminacijo RMV je nujna (a) dobra dostopnost do cepljenja proti HPV, do kakovostnega presejalnega programa in do sodobnega zdravljenja ter (b) zadostna udeležba ciljne populacije. V Sloveniji je dostopnost do presejanja in cepljenja zagotovljena sistemsko, saj imamo od leta 2003 orga-

niziran državni program ZORA in od leta 2009 nacionalni program cepljenja proti HPV. Pandemija novega koronavirusa predstavlja pomemben izziv na področju obvladovanja RMV tako v Sloveniji kot globalno. Nujno je zagotoviti, da zaradi pandemije ne bodo zastali dokazano učinkoviti preventivni ukrepi, kamor sodita tudi presejanje za RMV in cepljenje proti HPV, saj se bo s tem zagotovo poslabšalo zdravje naših prebivalcev, kar se bo odrazilo tudi na populacijskih kazalcih zdravja. V okviru programa ZORA je v naslednjih letih nujno izvesti sistematično presojo prednosti in slabosti spremembe presejalne politike iz naslova uvedbe presejanja s testom HPV in tekočinske tehnologije, ki bo omogočila refleksno triažo žensk s pozitivnim presejalnim testom, brez dodatnega pregleda pri ginekologu. Glavni izziv obvladovanja RMV s cepljenjem proti HPV je povečati precepljenost ciljne populacije in vključiti cepljenje dečkov v nacionalni program cepljenja.

Viri in literatura

- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial eoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337:a1284.
- Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. 2018; 142 (1): 44–56.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244–65.
- Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Eur J Cancer*. 1993; 29A(Suppl 4): S1–S38.
- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union*. 2003; 878: 34–8.
- Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, et al. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (8): 950–68.

- Državni program ZORA [Internet]. Publikacije: Kazalniki: Pregledanost; 2020 [citirano 2020 Aug 13]. Dostopno prek: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/strokovna-priporocila-in-smernice>.
- IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J*. 1986; 293: 659–64.
- International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention Volume 10. Lyon, France: IARC Press, 2005.
- Ivanuš U, Florjančič M, Jerman T. Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2018 in načrti za prihodnost. V: Ivanuš U, ur. Zbornik 9. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana, 2019: 7–23.
- Ivanuš U, Jerman T, Fokter AR, et al. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches. *Radiol Oncol*. 2018; 52 (4): 399–412.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA. V: Primic Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA, Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017: 12–9.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, et al. Nove funkcionalosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA. V: Primic Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA, Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017: 49–53.
- Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati. V: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik 6. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana, 2015: 15–20.
- Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020: 207–223.
- Kloboves Prevodnik V, Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, et al. Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave. V: Ivanuš U, ur. Zbornik 9. izobraževalnega dne programa ZORA, Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019: 31–5.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(5): 425–34.

- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 5): F24–33.
- Primic Žakelj M, Ivanuš U. Državni program ZORA. V Takač I, ur. *Ginekološka onkologija*. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020: 140–5.
- Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (15): 3262–73.
- WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer, May 19, 2018 [Internet]. WHO 2020 [citirano 2020 Feb 8]. Dostopno na: <http://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/>
- WHO draft: Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. WHO 2020 [citirano 2020 Feb 8]. Dostopno na: <https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cerv-cancer-elimn-strategy-16dec-12pm.pdf>
- Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (17. 8. 2020).

ZASNOVA, DELOVANJE IN IZZIVI PRESEJALNEGA PROGRAMA DORA

Kristijana Hertl, Mateja Kurir Borovčič, Katja Jarm, Veronika Kutnar, Maksimiljan Kadivec, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Državni presejalni program za raka dojk DORA (v nadaljevanju: program DORA) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti 50 do 69 let. Cilj programa DORA (DOjka in RAK) je zmanjšati umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji za 25 do 30 %. Za organizirano presejanje je značilno centralno vodenje in upravljanje programa, strokovni nadzor nad izvajalci, aktivno vabljenje žensk, informacijska podpora presejalnih postopkov, predpisana merila kakovosti po evropskih smernicah, digitalna mamografija, dvojno odčitavanje mamogramov, multidisciplinarni sestanki, usmerjeno izobraženo osebje, obveščanje o izvidih v najkrajšem možnem času.

Nosilec programa DORA je Onkološki inštitut Ljubljana. Presejalno mamografijo opravlja 13 izvajalcev - javnih zdravstvenih zavodov po Sloveniji na 21 digitalnih mamografih. Nadaljnjo obravnavo in zdravljenje v presejanju odkritega raka dojk izvajata presejalno-diagnostična centra na Onkološkem inštitutu Ljubljana in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Program deluje po Evropskih smernicah kakovosti, ki so upoštevane tudi v Programskih smernicah kot osrednjem dokumentu programa.

Program DORA je z izvajanjem začel leta 2008 in se je postopno širil do leta 2017, ko je pokrival celotno državo. Od aprila 2008 do decembra 2019 je bilo opravljenih 482.366 presejalnih mamografij, povprečna udeležba žensk je bila 73,9-odstotna, pri 3.040 ženskah je bil odkrit rak dojk.

Znanstvena izhodišča in zagon programa

V Sloveniji in tudi drugod v Evropi je rak dojk najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto v Sloveniji za rakom dojk zbolijo več kot 1.300 žensk, med njimi ima nekaj več kot polovica žensk ob diagnozi bolezen v omejenem stadiju. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se večja – leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 2017 pa 57 %.

Mednarodna agencija za raziskave raka je leta 2002 potrdila, da je dovolj dokazov za to, da presejalni programi lahko zmanjšajo umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji žensk v starosti 50 do 69 let za 25 %. Zato je leta 2003 Svet Evropske unije priporočil državam članicam vzpostavitev presejalnih programov za raka, in sicer za raka dojk, materničnega vratu ter debelega črevesa in danke.

Priprave na vzpostavitev presejanja za raka dojk v Sloveniji so potekale od leta 2003 na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI Ljubljana). Leta 2007 je organizacija in zagon programa DORA potrdil Zdravstveni svet, in sicer centralizirano obliko programa z dvema presejalno-diagnostičnima centroma in mobilnimi presejalnimi enotami, ki bi krožile po državi. Prve ženske iz Osrednjeslovenske regije so bile v programu DORA slikane aprila 2008 na OI Ljubljana, nato se je program postopoma širil znotraj območnih enot ZZZS Ljubljana in Maribor do leta 2012. Leta 2014 je bil koncept izvajanja programa DORA zaradi zaostrenih finančnih razmer v državi in racionalnega načrtovanja javnih sredstev spremenjen. Novo zasnovo programa je opredelil Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Širitev programa DORA na območje celotne Slovenije oziroma na vse preostale območne enote ZZZS je v skladu s tem načrtom potekala do aprila 2018, ko so bili v program, po predhodnem preverjanju strokovnih zahtev, vključeni vsi presejalni centri po državi.

Organiziranost programa DORA

Program DORA je organiziran državni presejalni program za raka dojk, kjer so na mamografijo vsaki dve leti aktivno vabljeni ženske med 50. in 69. letom, ki imajo stalno ali začasno prebivališče v Sloveniji in so brez predhodne diagnoze raka dojk. Pregled z mamografijo omogoča odkrivanje rakavih sprememb v dojkah, še preden postanejo tipne. Pri malih, običajno klinično še netipnih tumorjih dojk je zdravljenje lahko manj invazivno in bolj uspešno.

Program DORA vključuje nekaj več kot 280.000 ustreznih žensk in tako letno povabi na presejanje okrog 140.000 žensk. Vabljenje žensk poteka aktivno, vsaka ženska dobi na dom osebno vabilo z vnaprej določenim krajem, datumom in uro presejalne mamografije. Ženski, ki se ne odzove, čez en mesec ponovno pošljejo vabilo. Ženske imajo preko klicnega centra programa DORA tudi možnost prenaročanja ali samonaročanja.

Delovanje programa v skladu s Pravilnikom o presejalnih programih za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka od leta 2020 dalje določajo Programske smernice programa DORA. Nosilec in izvajalec programa je OI Ljubljana. Slikanje žensk z mamografijo opravljajo dodatno usposobljeni diplomirani radiološki inženirji v 13 stacionarnih presejalnih centrih po Sloveniji: OI Ljubljana, Zdravstveni dom (ZD) Ljubljana, Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Splošna bolnišnica (SB) Nova Gorica, SB Izola, ZD Novo

mesto, SB Celje, ZD Celje, SB Slovenj Gradec, Univerzitetni klinični center (UKC) Maribor, ZD Maribor, SB Ptuj in SB Murska Sobota. Presejanje poteka tudi v treh dislociranih presejalnih centrih (ZD Domžale, SB Trbovlje, SB Brežice) in v treh mobilnih enotah, ki krožijo po različnih lokacijah (Vrhnika, Kamnik, Idrija, Litija, Postojna, Jesenice).

Nadaljnjo obravnavo in zdravljenje žensk za področje osrednje in zahodne Slovenije izvaja Presejalno-diagnostični center OI Ljubljana, za vzhodno Slovenijo to izvaja od decembra 2018 Presejalno-diagnostični center UKC Maribor.

Potek obravnave žensk v programu DORA

V presejalnem centru žensko sprejme zdravstveni administrator, radiološki inženir pa opravi presejalno mamografijo in slike takoj po preiskavi pošlje po internetni povezavi v centralni računalniški arhiv DORA. Vsako mamografsko sliko neodvisno odčitata dva dodatno izobrazena radiologa. Kadar oba ocenita, da v dojkah ni sumljivih sprememb, ženska v petih delovnih dneh na dom prejme obvestilo o normalnem izvidu. V program je ponovno povabljena čez dve leti. Kadar eden ali oba radiologa na mamografiji opazita sumljive spremembe, slike ponovno pregledajo skupaj s tretjim, odgovornim radiologom, kar imenujemo konsenz. Če se na konsenzu radiologi odločijo za nadaljnjo obravnavo, je ženska v nekaj dneh povabljena na dodatne preiskave. Kadar je opravljena biopsija spremembe v dojki, žensko v roku enega tedna obravnava multidisciplinarni konzilij, ki ga sestavljajo radiolog, patolog in kirurg. Če je potrebna operacija, je le-ta opravljena običajno v treh tednih. Ženska, ki je bila slikana v presejalnem programu DORA, najkasneje v dveh tednih po mamografiji pozna svojo (morebitno) diagnozo in načrt zdravljenja raka.

Komunikacija z ženskami

V programu DORA so posebej pozorni na odnos osebja do žensk, da bi zagotovili njihovo čim višjo udeležbo (vsaj 70 %), kar je pogoj za učinkovitost presejanja na ravni populacije. Neprijetna izkušnja lahko žensko odvrne od ponovne udeležbe v naslednjem presejalnem krogu. Zdrave ženske imajo drugačna pričakovanja od zdravstvenih storitev kot bolne in nižji prag strpnosti za neučinkovitost zdravstvenega sistema. Prijazen in spoštljiv stik z žensko se pričakuje od vseh zaposlenih v programu DORA. V presejalnem procesu ženske obravnavajo ločeno od simptomatskih in bolnih, vsi postopki pa morajo potekati čim hitreje, da se zmanjša nelagodje pregledovanih.

Zagotavljanje kakovosti v programu DORA

Strokovne standarde programa DORA opredeljujejo stroge Evropske smernice kakovosti. Vsi vključeni presejalni centri so dolžni na enoten način izvajati program z upoštevanjem vseh strokovnih zahtev programa DORA, ki jih določajo Programske smernice. Zagotavljanje kakovosti v programu OI Ljubljana izvaja na več ravneh: nadzorujejo kakovost dela presejalnih centrov, kakovost dela osebja (radioloških inženirjev in radiologov), kakovost tehnične opreme in dogovorjene kazalnike kakovosti programa.

Z rednim nadzorom kakovosti dela radioloških inženirjev je mogoče zagotoviti ustrezno kakovost mamografskih slik, s tem pa omogočiti pogoje za optimalno odčitavanje mamogramov in boljšo obravnavo žensk. Tudi radiologi odčitovalci so pod stalnim nadzorom nadzornega radiologa, ki preverja kakovost odčitavanja. Meritve kakovosti delovanja vseh mamografskih aparatov potekajo dnevno.

Podatki presejalnega programa se shranjujejo v Registru DORA, ki je informacijsko podprt s posebej zanj izdelano računalniško aplikacijo. Aplikacija DORA omogoča beleženje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko, nadzorovanje podatkov in merjenje rezultatov. S kazalniki kakovosti, ki jih predpisujejo Evropske smernice skupaj s priporočljivimi vrednostmi, merimo kakovost izvajanja presejalnega programa in njegovo učinkovitost.

Rezultati

Konec leta 2017 je program DORA pokrival celotno državo, aprila 2018 je bila zaključena širitev programa. Od takrat so v program na presejalno mamografijo na 21 digitalnih mamografov po Sloveniji aktivno vabljeni vse ustrezne ženske med 50. in 69. letom. Od začetka izvajanja programa aprila 2008 do konca leta 2019 je bilo slikanih skupno 482.366 žensk, nekatere že v več presejalnih krogih. Skupno je bil v tem obdobju rak dojke odkrit pri 3.040 ženskah, povprečna udeležba žensk je bila 73,9-odstotna. V letu 2019 je bilo v programu DORA opravljenih 107.887 presejalnih mamografij, pri 625 ženskah je bil odkrit rak dojke. Udeležba žensk je bila 76,8-odstotna, kar je več kot leta 2018, ko je bila 74,4-odstotna.

Na konsenzu, ki je posebnost programa DORA, se ponovno pregleda mamografske slike približno vsake desete slikane ženske, kar poteka brez njihove navzočnosti. Po pregledu slik se le pri eni tretjini teh žensk odločijo za dodatne preiskave. Na ta način se delež žensk, ki morajo na nadaljnjo obravnavo, več kot dvakrat zmanjša (na 4 %) in s tem tudi nepo-trebna zaskrbljenost žensk. Te ženske so nato že v nekaj dneh povabljeni na nadaljnjo obravnavo in pri večini že isti dan opravijo vse potrebne dodatne preiskave. Pri več kot 80 % žensk se pri nadaljnji obravnavi izkaže, da nimajo raka, ampak le nenevarne

spremenbe. Le pri 1-2 odstotkih vseh slikanih je potreben invazivni postopek, igelna biopsija spremenbe v dojki. Pri približno pol odstotka slikanih odkrijejo raka dojk. Pri več kot 95 % slikanih žensk je izvid mamografije normalen.

Vrednosti kazalnikov kakovosti v programu DORA so skladne s priporočili evropskih smernic; udeležba žensk v presejanju je nad 70 %, na nadaljnje obravnave povabijo manj kot 5 % slikanih žensk, v povprečju odkrivajo osem rakov na 1.000 slikanih žensk v prvem presejalnem krogu in 3,6 rakov na 1.000 slikanih žensk v nadaljnjih. Delež majhnih rakov (manjših od 1 cm) je več kot 30-%. Več kot dve tretjini rakov odkrivajo v stadiju I. Ženske so dovolj hitro obveščene o rezultatih testa in nadaljnjih preiskav, čakalna doba na operativni poseg je ustrezna glede na sosledje postopkov v slovenskem zdravstvenem sistemu.

Izzivi za prihodnost

Program DORA zasleduje dolgoročni cilj presejanja, to je pomembno zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji žensk. Merjen bo po desetih letih po vzpostavitvi programa po celi Sloveniji. Trenutni kratkoročni kazalniki kakovosti že napovedujejo uspešnost programa, saj so tako visoka udeležba žensk v programu kot tudi delež odkritih malih rakov v skladu s priporočili Evropskih smernic. Dolgoročen izziv ostaja ob zagotavljanju kakovosti in robustnega sistema presejalnega programa ter izvajanju mednarodnih raziskav tudi širitev ciljne populacije na starost od 45. do 49. leta ter od 70. do 74. leta, če bo to podprto z dokazi in priporočeno na evropski ravni.

LITERATURA

1. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179-81.
2. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34-38.
3. Kadivec M, et al: Letno poročilo o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA za leto 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020. Dostop 21.8.2020: <https://dora.onko-i.si/dokumenti>.
4. Kadivec M, Hertl K, Krajc M, Jarm K, Zdešar U. Državni program DORA. In: Takač I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Medicinska fakulteta, 2016; 145-55.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, 2006.
6. Pravilnik o presejalnih programih za zgodnje odkrivanje predrakavih

sprememb in raka (Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19).

7. Programske smernice programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020. Dostop 21.8.2020: <https://dora.onko-i.si/dokumenti>.
8. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana, 2015.
9. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostop 21.8.2020: www.slora.si.
10. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B), 2018. Uradni list Republike Slovenije št. 65/00, 47/15, 31/18.

DRŽAVNI PROGRAM PRESEJANJA IN ZGODNJEGA ODKRIVANJA PREDRAKAVIH SPREMEMB IN RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE – PROGRAM SVIT

Dominika Novak Mlakar, Tatjana Kofol Bric, Nacionalni inštitut za javno zdravje

Povzetek

Slovenija sodi po bremenu raka debelega črevesa in danke (RDČD) (C18-C20) skupaj s srednjeevropskimi državami med države z največjo incidenco in umrljivostjo. Med najbolj učinkovite ukrepe za zmanjševanje bremena RDČD se uvršča presejanje populacije z namenom odkrivanja predrakavih sprememb in zgodnjih stadijev raka. Leta 2003 je Evropski svet priporočil izvajanje organiziranega populacijskega presejanja za RDČD v populaciji oseb, starih od 50 do 74 let, z možnostjo sprejetja ožjega starostnega intervala, ki temelji na prioritetah posamezne države.

Po priporočilu Evropskega sveta in Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RDČD je bil v Sloveniji leta 2009 vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit, ki ga je odobril Zdravstveni svet, pravno utemeljilo Ministrstvo za zdravje in je bil na podlagi pogajanj za splošni dogovor uvrščen v financiranje Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

S številnimi promocijskimi aktivnostmi in prilagajanjem komunikacijskih orodij smo v letu 2019 dvignili odzivnost na vabila v presejalni program na 65,6 % in presejanost na 61,3 %. Delež pozitivnih testov na prisotnost krvi v blatu je okoli 6,0 %, vendar je več pozitivnih med moškimi. Raki, odkriti pri odzivnikih v program, so v 70 % odkritih v stadiju I in II, raki, odkriti med neodzivniki v program, so v 65 % odkriti v stadiju III in IV. Od leta 2011 v Registru raka beležijo občuten padec incidence RDČD med vsemi prebivalci Slovenije in podaljšano preživetje oseb z RDČD.

Znanstvena izhodišča

Med najbolj učinkovite ukrepe za zmanjševanje bremena raka debelega črevesa in danke (RDČD) se uvršča presejanje populacije z namenom odkrivanja predrakavih sprememb in zgodnjih stadijev raka. S preprostimi preiskavami ali testi poskušamo odkriti predstopnje ali začetne stopnje bolezni.

Pri vseh testiranih, kjer se pokaže sum, da so morda bolni, so potrebne nadaljnje diagnostične preiskave. Ker RDČD praviloma raste počasi in potrebuje več let, da iz predrakave oblike napreduje v raka, je mogoče z rednimi pregledi vzorcev blata veliko večino nevarnih sprememb odkriti in zdraviti pravočasno. S tem namenom je bil v Sloveniji vzpostavljen Program Svit, ki je leta 2009 pričel s presejanjem ciljne populacije po vsej državi. Slovenija sodi po bremenu RDČD (C18-C20) skupaj s srednjeevropskimi državami med države z največjo incidenco in umrljivostjo. Po podatkih Registra raka se je incidenca RDČD v Sloveniji od leta 1950 povečevala. Pred letom 2009 je bil RDČD po incidenci na drugem mestu za kožnim rakom in po umrljivosti prav tako na drugem mestu za pljučnim rakom. Bolezen je bila večinoma odkrita v napredovalnem stadiju. Po začetku izvajanja organiziranega populacijskega presejanja za RDČD je bila v Sloveniji, v obdobju od leta 2009 do leta 2013, povprečna incidenca novih primerov bolezni še vedno 1569 primerov na leto. Incidenčna stopnja je bila višja pri moških (92,4/100.000) kot pri ženskah (60,8/100.000). RDČD je bil tretja najpogostejša oblika raka med vsemi malignimi obolenji in odgovoren za 13,6 % vseh smrti, povezanih z rakom. Pred uvedbo organiziranega populacijskega presejalnega programa je bilo v Sloveniji izvajano le priložnostno presejanje, brez notnih standardov in navodil, ki je bilo prepuščeno ozaveščenosti žensk in moških ter izbranih osebnih zdravnikov (IOZ). V obdobju 2005–2009 je bil RDČD v manj kot 15 % odkrit v lokalno omejeni obliki. To se je odražalo v visoki stopnji umrljivosti, slabi kakovosti življenja bolnikov in visokih stroških zdravljenja. Po priporočilu Evropskega sveta in Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RDČD je bil v Sloveniji leta 2009 vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit, ki ga je odobril Zdravstveni svet, pravno utemeljilo Ministrstvo za zdravje in v financiranje uvrstil Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. V letu 2015 so bile na podlagi predhodnih navodil in smernic za delo izdane Smernice Programa Svit, slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja RDČD. Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RDČD kot presejalni test priporočajo teste na prikrito krvavitev v blatu. Ti testi sicer nimajo diagnostične značilnosti pri odkrivanju neoplazije debelega črevesa in danke, saj lahko vsaka krvavitev v črevesu povzroči pozitiven test. S presejanjem odkrivamo osebe, ki imajo krvavitev v črevesu in pri katerih je treba sum na prisotno bolezen z diagnostično metodo potrditi. Zato pri pozitivnem presejalnem testu, kar pomeni prisotno kri v blatu, priporočajo kolonoskopijo kot diagnostično metodo za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb.

Uvajanje in potek programa

Pravico do sodelovanja v Programu Svit imajo na osnovi Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju ter po Pravilniku o izvajanju

državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka vse obvezno zdravstveno zavarovane osebe v Sloveniji v starosti od 50 do 74 let oziroma pred letom 2015 do 69 leta . V program so vabljeni po vnaprej določenem načrtu vsaki dve leti. Vabljeni iz centralne enote presejalnega programa po pošti prejmejo vabilo s priloženo Izjavo o sodelovanju. Če sodelujoči v programu na Izjavi o sodelovanju označijo kronično vnetno črevesno bolezen (Chronova bolezen, ulcerozni kolitis), v preteklosti med kolonoskopijo odstranjene polipe na debelem črevesu ali danki ali RDČD, se jih v program presejanja ne vključi. Bolniki z navedenimi bolezenskimi stanji imajo večje tveganje za pojav raka in potrebujejo redne kontrole s kolonoskopijo, spremljanje le s testom na prikrito krvavitev v blatu ni dovolj zanesljivo za spremljanje njihovega zdravja. Če udeleženci na izjavi o sodelovanju označijo, da so opravili kolonoskopijo v zadnjih treh letih in je bil izvid brez prej navedene patologije, se jih začasno izključi iz Programa Svit. Vabilo v program ponovno prejmejo čez dve leti, saj je po mnenju slovenskih gastroenterologov ob začetku izvajanja Programa Svit kot varen razmak od kolonoskopije do ponovnega presejalnega testa na kri v blatu opredeljeno petletno obdobje. Osebe brez trajnih ali začnih izključitvenih kriterijev na dom po pošti prejmejo testni komplet ter pisna in slikovna navodila za odvzem dveh vzorcev blata. Vzorci blata se analizirajo v centralnem laboratoriju. Prejete vzorce blata v laboratoriju Programa Svit testiramo na prisotnost protiteles na človeški hemoglobin. Če je v vsaj enem od obeh vzorcev blata presežena mejna vrednost 100 ng hemoglobina na mL pufra, je test pozitiven. O izidih analize vzorcev blata sta preiskovanec in IOZ obveščena po pošti. Preiskovance z negativnim izvidom presejalnega testa v program povabimo ponovno čez dve leti. Preiskovanci s pozitivnim izvidom presejalnega testa so napoteni na kolonoskopijo, ki se izvaja v pooblaščenih kolonoskopskih centrih Programa Svit. IOZ, pri katerem se bolnik oglasi po prejemu pozitivnem izvidu testa na kri v blatu, oceni, ali je bolnik primeren za kolonoskopijo. IOZ izpolni vprašalnik pred kolonoskopijo, na katerem je navedena osebna anamneza, družinsko breme RDČD, jemanje zdravil ter klinični status preiskovanca. Večina bolnikov priprave na kolonoskopijo izvede sama doma. Pri posameznikih, pri katerih IOZ presodi, da imajo zdravstveno stanje, ki zahteva pripravo v bolnišnici, se organizira hospitalna kolonoskopija. Hospitalna kolonoskopija je bila v prvih šestih letih Programa Svit izvedena le pri 0,5 % od več kot 40 tisoč oseb, ki so opravile kolonoskopijo v Programu Svit. Termine in lokacije ambulantnih in hospitalnih kolonoskopij koordinira centralna enota presejalnega programa. Pri presejalnih kolonoskopijah se v skladu s smernicami hkrati odstranijo tudi vse ugotovljene spremembe. Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa so notni postopki ter zagotavljanje in nadzor kakovosti, ne le pri presejalnem pregledu, pač pa tudi pri nadaljnji diagnostiki ter zdravljenju v programu odkritih predrakavih sprememb in RDČD.

Rezultati

S številnimi promocijskimi aktivnostmi in prilagajanjem komunikacijskih orodij smo v letu 2019 dvignili odzivnost na vabila v presejalni program na 65,6 % in presejanost na 61,3 %. V povprečju se moški za 10 odstotnih točk slabše odzivajo v presejalni program kot ženske, zato izvajamo posebne komunikacijske aktivnosti, namenjene motiviranju moške populacije. Razlike v odzivnosti lahko opazimo tudi med različnimi deli Slovenije, vendar so se v letih izvajanja programa precej zmanjšale. Dosegli smo, da manj kot 50-odstotno letno odzivnost beležimo samo še v manj kot desetih občinah. Delež pozitivnih testov na prisotnost krvi v blatu je okoli 6,0 %, vendar je več pozitivnih med moškimi. Prav tako delež pozitivnih oseb narašča s starostjo testiranih. Delež pozitivnih je v povprečju večji proti vzhodu Slovenije, vendar se v posameznih regijah precej spreminja med presejalnimi krogi. V Programu Svit že od začetka beležimo zelo dobro udeležbo na presejalni kolonoskopiji. V prvem presejalnem krogu smo zabeležili 90,9-% pregledanost s kolonoskopijo pri osebah s pozitivnim testom na kri v blatu, v četrtem presejalnem krogu pa je pregledanost narasla na 92,6 %. V prvem presejalnem krogu je bil po pozitivnem presejalnem testu pri kolonoskopiji rak odkrit pri kar 6,2 % oseb. V naslednjih presejalnih krogih se je delež oseb z odkritim rakom zmanjšal na okoli 4,0 %. Pri več kot dveh tretjinah pregledanih so pri kolonoskopiji na sluznici črevesa odkrite predrakave spremembe, med katerimi je polovica napredovalih in predstavljajo večje tveganje za nastanek raka. Kaže se očitna razlika stadija rakov, odkritih v presejanju, v primerjavi z raki, ki so odkriti med neodzivniki. Raki, odkriti pri odzivnikih v program, so v 70 % odkritih v stadiju I in II, raki, odkriti med neodzivniki v program, so v 65 % odkriti v stadiju III in IV. V primerjavi s podatki pred letom 2009, ko organiziranega presejanja v Sloveniji še ni bilo, dosegamo pomemben premik stadija bolezni v zgodnje oblike raka, ko je zdravljenje uspešnejše in pričakovano preživetje večje. Analize Registra raka kažejo, da so raki v presejalnem programu odkriti v zgodnejših stadijih, kar se je že odrazilo v podaljšanem preživetju oseb z diagnozo RDČD. Od leta 2011 v Registru raka beležijo občuten padec incidence RDČD med vsemi prebivalci Slovenije, kar je eden ključnih ciljev presejalnega programa. K temu v največji meri prispeva odstranjevanje predrakavih sprememb na kolonoskopijah v Programu Svit. Prekinitev trenda naraščanja novih primerov RDČD ter celo manj novih rakov med vsemi prebivalci Slovenije, ne le med udeleženci presejanja, je že dosežen ključni cilj programa. Dosežki desetih let izvajanja programa:

- 73,0 % povabljenih oseb se je v 10 letih vsaj enkrat odzvalo vabilu v Program Svit.
- V letih 2009–2018 so kolonoskopisti Programa Svit opravili več kot 85.000 kolonoskopij.
- V letih 2009–2018 so patologi Programa Svit opravili več kot 60.000 histopatoloških preiskav.

- V letih 2009–2018 je bilo odkritih več kot 2800 rakov, od tega 65,0 % v zgodnji fazi.
- V desetih letih delovanja so bile pri več kot 23.700 osebah odstranjene predrakave spremembe in tako preprečen nastanek raka.
- 225 manj novih primerov raka debelega črevesa in danke v letu 2015 kot v letu 2009. Trend upadanja števila novih rakov se kaže še naprej.

Primerjava s tujino

Večina držav članic Evropske unije kot presejalno metodo za zgodnje odkrivanje RDČD uporablja test na prikrito krvavitev v blatu, vrste imunokemični test (FIT), oziroma so v procesu zamenjave gvajak metode za FIT. Test na prikrito krvavitev v blatu, vrste gvajak, se še vedno uporablja na Hrvaškem ter v ne-populacijskih programih v Grčiji in Latviji. Poljska za namene presejanja RDČD uporablja kolonoskopijo, ki se prav tako uporablja v oportunističnem presejanju v Avstriji, Nemčiji in Grčiji. Populacijski programi na Češkem, Luksemburgu in Švici (kanton Vaud) ponujajo izbiro med kolonoskopijo in FIT. Presejanje s sigmoidoskopijo kot primarni presejalni test je implementiran v Angliji in regiji Piemonte v Italiji. Kot alternativa se osebam, ki odklonijo sigmoidoskopijo in so starejše od 60 let, ponudi FIT. Presejalni interval za presejanje s testom na prikrito krvavitev v blatu je v večini držav dve leti. Leta 2003 je Evropski svet priporočil izvajanje organiziranega populacijskega presejanja za RDČD v populaciji oseb, starih od 50 do 74 let, z možnostjo sprejetja ožjega starostnega intervala, ki temelji na prioritetah posamezne države. Večina držav, kjer presejanje poteka, se drži priporočila o starosti ciljne populacije. Odzivnost v populacijski presejalni program za RDČD je med državami različna. Na odzivnost vpliva presejalna strategija, ki je višja v državah, ki kot presejalno metodo uporabljajo FIT, v primerjavi z gvajak metodo. V presejanje s FIT se bolje odzivajo ženske v primerjavi z moškimi. Programi, ki ponujajo endoskopsko tehniko kot primarno presejalno metodo, opažajo nižjo odzivnost vabljenih v program v primerjavi s programi, kjer se uporablja FIT ali gvajak metoda. Zgodnje odkrivanje raka kot rezultat populacijskih presejalnih programov, oportunističnih pregledov, povečane ozaveščenosti in programov za spremljanje bolnikov z visokim tveganjem za RDČD so prispevali k odkrivanju bolezni v nižjih stadijih. Rezultati pilotnih študij, znanstvenih poskusov in populacijskih raziskav so pokazali povečanje števila odkritih rakov v zgodnji fazi, ob hkratnem zmanjšanju števila rakov v stadiju IV.

Razvoj programa v prihodnosti

Glavno vodilo razvoja programa je nadaljnje povečevanje odzivnosti ciljne populacije v presejanje za RDČD. Ta temelji na prepoznavnosti in zaupanju v

program, za katero pa je potrebno stalno izboljševanje kakovosti izvedenih storitev, redni in inovativni pristopi v komuniciranju s splošno in ciljno javnostjo, ugotavljanje, odstranjevanje ali zmanjševanje ovir, zaradi katerih se posamezniki ne odločajo za sodelovanje v programu, ter posodabljanje programa skladno z znanstvenimi ugotovitvami v ožji stroki ter razvojem družbe kot celote. Hkrati je potrebno hitro prilagajanje na spremenjene okoliščine, med katerimi je tačas najpomembnejše širjenje okužb s SARS-COV2.

Zaključek

Rezultati Programa Svit v zmanjšanju incidence RDČD ter pozitivni odzivi mednarodne strokovne javnosti kažejo, da so bile odločitve pri razvoju in začetku delovanja programa ustrezne. Pri tem smo upoštevali najnovejša dognanja in priporočila evropskih in domačih strokovnjakov na način, da večji organizacijski in postopkovni popravki programa v desetih letih delovanja niso bili potrebni. Za program je zelo pomembna podpora med zdravstvenimi delavci, ki jo gradimo s stalnim informiranjem in izobraževanjem poklicnih skupin na vseh nivojih zdravstvenega varstva.

Viri in literatura

- Binefa G, Garcia M, Milà N, Fernández E, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo N, et al. Colorectal cancer screening programme in Spain: results of key performance indicators after five rounds (2000-2012). *Sci Rep*, 6(1):19532.
- Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malmiemi O, Sturgeon C, Lamerz R et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011; 128: 3–11.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359–386.
- IARC (2019). Colorectal cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev*. 17:1–300. Dostopno 10.8.2020: <http://publications.iarc.fr/573>.
- Kubisch CH, Crispin A, Mansmann U, Göke B, Kolligs FT. Screening for colorectal cancer is associated with lower disease stage: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(11):1612–1618.e3.
- Lindebjerg J, Osler M, Bisgaard C. Colorectal cancers detected through screening are associated with lower stages and improved survival. *Dan Med J*, 61(1):A4758.
- Novak Mlakar D, Kofol Bric T, Škrjanec AL, Krajc M. Interval cancers after negative immunochemical test compared to screen and non-respon-

- ders' detected cancers in Slovenian colorectal cancer screening programme, *Radiology and Oncology*, 52(4), 413-421.
- Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segnan N, et al. Against Cancer. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Brussels, Belgium: European Commission, 2017. Dostopno 10.8.2020: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf.
- Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Uradni list RS, št. 57/18.
- Program Svit - 10 let presejanja raka debelega črevesa in danke v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2019. Dostopno 10.8.2020 na: <https://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2019/03/SVIT-10-LET.pdf>
- Program Svit. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dostopno 10.8.2020: <http://www.program-svit.si>
- Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Dostopno 10.8.2020 na: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf
- Rak v Sloveniji 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2017
- Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition. European Commission. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2010. Dostopno 10.8.2020 na: <http://www.stopdarmkanker.be/BOEKJE/boekEU.pdf>
- Selby K, Cornuz J, Gachoud D, Bulliard JL, Nichita C, Dorta G, et al. Training primary care physicians to offer their patients faecal occult blood testing and colonoscopy for colorectal cancer screening on an equal basis: a pilot intervention with before-after and parallel group surveys. *BMJ Open*, 6(5):e011086.
- Tepoš B, Bracko M, Novak Mlakar D, Stefanovic M, Stabuc B, Frkovic Grazio S et al. Results of the FIT-based National Colorectal Cancer Screening Program in Slovenia. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 52–59.
- Tepoš B, Kasesnik K, Novak Mlakar D, eds. Smernice Programa Svit: slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke. Prva izdaja. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2016.
- Tepoš B, Mlakar DN, Metličar T. Bowel preparation for colonoscopy with magnesium sulphate and low-volume polyethylene glycol. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(6): 616-20.

- Tepes B, Štabuc B, Stefanovič M, Bračko M, Frkovič Grazio S, Novak Mlakar D, Zakotnik Maučec J. Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programme SVIT in Slovenia: pilot phase. *Eur J Cancer Prev* 2014 Jul; 23(4):235-9.
- Yang DX, Gross CP, Soulos PR, Yu JB. Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009. *Cancer*, 120(18):2893–901.
- Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51: 47–55.
- Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno 12.6.2019 na: www.slora.si
- Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ-N). Uradni list RS, št. 36/2019.
- Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Uradni list RS, št. 31/18.

PRESEJANJE RAKA PROSTATE

Tomaž Smrkolj, Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

V prispevku obravnavamo presejanje pri raku prostate. Opisana so znanstvena izhodišča, pregled mednarodnih strokovnih priporočil, presejalnih programov v svetu, možne koristi in škoda ob uvedbi presejalnega programa raka prostate v Sloveniji ter diskusija o pogojih za izvedbo programa v Sloveniji.

Znanstvena izhodišča

V zahodnem svetu je rak prostate (RP) na prvem mestu po incidenci vseh solidnih rakov pri moških in je izrazito povezan s staranjem prebivalstva. Pojavnost naključno ugotovljenega RP pri obdukciji moških, umrlih v starosti pod 30 let, je približno 5 % ,in 59 % pri moških, starih nad 79 let. Z vsakim desetletjem starosti se tveganje za pojav RP poveča za 1,7-krat. Z iznajdbo in uvedbo tumorskega označevalca prostatični specifični antigen (PSA) v poznih 80. letih prejšnjega stoletja, smo dobili priložnost za zgodnejše odkrivanje RP v začetnih stadijih bolezni.

Mednarodna strokovna priporočila

Po sklepu RSK za urologijo se v Sloveniji uporabljajo smernice Evropskega urološkega združenja EAU, ki so vsako leto posodobljene in zajemajo večino najpogostejših uroloških bolezni in stanj, ki se pojavljajo v vsakodnevni klinični praksi. V prispevku so povzete smernice EAU iz leta 2020.

Navedene smernice za RP ločijo presejanje in zgodnje odkrivanje kot dva možna, a različna pristopa k izboljšanju preživetja in kakovosti življenja moških z RP.

Presejanje je po definiciji sistematično iskanje bolezni (RP) pri moški populaciji in je še vedno kontraverzna tema. Cilja presejanja sta zmanjšanje umrljivosti zaradi RP in ohranjanje kakovosti življenja moških z RP tekom poteka bolezni. Po uvedbi PSA je v ZDA potekala široka uporaba presejanja, kar je znižalo umrljivost zaradi RP, ki pa se jo ponovno pričela povečevati po letu 2012,

ko je U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) izdal priporočilo proti vsesplošni uporabi PSA. Povečal se je tudi delež novo odkritih bolnikov z napredovalo in metastatsko boleznijo. Zaradi tega je USPSTF leta 2017 priporočilo spremenil, tako da je potrebno moške med 55. in 69. letom seznaniti z možnimi dobrimi in slabimi posledicami presejanja s PSA, ker to vendarle pomeni majhno izboljšanje preživetja bolnikov z RP. Tako presejanje ponudimo izbranim bolnikom na podlagi individualne ocene.

Primerjava sistematičnega presejanja s presejanjem na zahtevo bolnika, svojcev ali zdravnika (oportunistično) je pokazala, da pri sistematičnem presejanju lahko pričakujemo zmanjšanje umrljivosti in prekomerno odkrivanje bolezni, pri oportunističnem pa prav tako pride do prekomernega odkrivanja bolezni z praktično nepomembnim podaljšanjem preživetja bolnikov z RP.

Pregled baze Cochrane je v letu 2013 pokazal naslednje ugotovitve:

- presejanje poveča ugotovitev diagnoze RP za 1,3 krat
- presejanje omogoči, da ugotovimo za 1,79 krat več RP v lokaliziranem stadiju
- pri pregledu 5 velikih randomiziranih raziskav s skupno 341.000 bolniki niso zaznali spremembe umrljivosti zaradi RP
- pri pregledu 4 velikih randomiziranih raziskav niso zaznali spremembe pri celokupni umrljivosti.

Zaradi teh izsledkov in možnosti zapletov med diagnostiko in zdravljenjem RP so sistematično presejanje odsvetovali, čeprav nikoli ni bilo dokazano, da bi diagnostika in zdravljenje pomembno zmanjšali kakovost življenja bolnikov z RP.

Pomembni so tudi rezultati velike evropske raziskave presejanja bolnikov z RP (ERSPC), ki je po 16 letih spremljanja ugotovila, da presejanje zmanjša umrljivost zaradi RP za 20 %, za preprečitev 1 smrti zaradi RP pa moramo po rezultatih 16 let presejati 570 moških, aktivno zdraviti pa 18 moških, kar je bistveno manj kot po opazovalnem obdobju 9 let, ko je potrebno presejati 1.410 moških in zdraviti 48 moških.

Zgodnje odkrivanje RP temelji na principu posameznikovemu tveganju prilagojenega postopka zgodnjega odkrivanja, pri čemer izhajamo iz ugotovitev o dejavniki tveganja za nastanek RP. Moški, ki imajo povečano tveganje za nastanek RP, so stari nad 50 let oziroma nad 45 let z družinsko anamnezo RP po očetovi ali materini strani oziroma so črne rase. Nadalje imajo povečano tveganje za RP in pojav v mlajšem starostnem obdobju moški z okvaro gena BRCA2. Moški, ki imajo vrednost PSA nad 1 ng/ml pri starosti 40 let ter nad 2 ng/ml pri starosti 60 let, imajo povečano tveganje za razvoj metastatskega RP ali umrljivost zaradi RP. Pri zgodnjem odkrivanju uporabljamo tako merjenje PSA kot tudi digitorektalni pregled prostate (DRP).

V sklopu postopka zgodnjega odkrivanja je potrebno določiti tudi časovne okvire ponovitev merjenja PSA ter starosti, pri kateri je nadaljnje merjenje PSA nesmiselno. Vemo, da ena sama izmerjena vrednost PSA pri moških med 50. in 69. letom ne izboljša preživetja bolnikov z RP, zaradi česar EAU v svoji smernicah predlaga prilagoditev pogostosti in zaključek zgodnjega odkrivanja tveganju posameznika, da zbolijo za RP (tabela 1).

Tabela 1. Priporočila EAU za presejanje in zgodnje odkrivanje RP 2020.

Priporočilo	stopnja dokazov	Moč priporočila
Ne opravljaj PSA merjenja, ne da bi moškega seznanil s koristmi in tveganji nadaljnjih postopkov.	3	močno
Priporočamo posameznikovemu tveganju prilagojeno strategijo zgodnjega odkrivanja predhodno poučenemu moškem s pričakovano življenjsko dobo vsaj 10 do 15 let.	3	šibko
Ponudimo zgodnje merjenje PSA dobro poučenemu moškem s povečanim tveganjem za RP: <ul style="list-style-type: none"> · starejši od 50 let; · starejši od 45 let z družinsko anamnezo RP; · moškimi črne rase, starejšim od 45 let; · moški z okvaro gena BRCA2, starejšim od 40 let. 	2b	močno
Ponudimo tveganju prilagojeno strategijo z merjenji PSA na 2 leti <ul style="list-style-type: none"> · moškimi z izhodiščnim PSA > 1 ng/mL pri starosti 40 let; · moškimi z izhodiščnim PSA > 2 ng/mL pri starosti 60 let; Pri vseh ostalih ponovimo merjenje čez 8 let.	3	šibko
Zaključimo z zgodnjim odkrivanjem RP glede na pričakovano življenjsko dobo in biološko starost. Moški s pričakovano starostjo manj kot 15 let ne bodo imeli koristi od nadaljnjega zgodnjega odkrivanja.	3	močno

Za dokončno potrditev diagnoze RP je potrebno odvzeti biopsijski vzorec s transrektalno ali transperinealno biopsijo, ki sta invazivna in boleča posega ter

prinašata možnost resnih zapletov (okužba sečil, urosepsa, krvavitev). Rezultat presejanja/zgodnje diagnostike s PSA je tako priporočljivo dodatno ovrednotiti s pomočjo dodatnih tumorskih označevalcev (proPSA, SelectMDX) in/ali mpMRI slikovne preiskave prostate, ki je tudi osnova za ciljno biopsijo prostate.

Presejalni programi v svetu

Zaradi dilem o koristi in optimalni obliki presejanja v svetu ne poteka nacionalno presejanje, potekajo pa raziskave presejanja, ki vključujejo tudi po več 100.000 moških in katerih namen je najti najoptimalnejšo obliko presejanja. Za evropske države velja, da bodo presejalni programi vzpostavljeni v skladu z izsledki velikih presejalnih preiskav, katerih bistvo vsako leto sproti povzemajo smernice EAU.

Koristi/škoda predlaganega programa v Sloveniji

Na osnovi priporočil smernic EAU predlagamo presejanje in zgodnje odkrivanje, kot je opisano v tabeli 1, saj vključuje moške, ki bodo od ugotavljanja diagnoze RP imeli korist in se bo ta dolgoročno odrazila na izboljšanjem preživetju bolnikov z RP. Tveganje za neuspeh predlaganega presejanja/zgodnjega odkrivanja je v njegovi nepopolni oziroma neoptimalni izvedbi – neupoštevanju vključitvenih kriterijev za začetek diagnostike RP, ki bi bolj verjetno pripeljala do prekomernega diagnosticiranja in posledično tudi prekomernega zdravljenja moških z RP.

Pogoji za izvedbo programa (kadri, oprema, financiranje)

Ugotavljanje izpolnjevanja kriterijev za pričetek diagnosticiranja RP po sedanjih smernicah EAU ni enostavno, ker že v začetku vključuje oceno bolnikove biološke starosti, komorbidnosti in pričakovane življenjske dobe, kar je odločilno pri večinioma počasi potekajoči bolezni RP. Zato je ravno v identifikacijo moških, ki bodo od diagnostike in zdravljenja RP imeli korist, potrebno usmeriti ustrezna kadrovska in finančna sredstva. Začetna ocena moškega je časovno zahtevna in vključuje natančno osebno in družinsko socialno anamnezo ter pričakovanja in želje moškega. Smiselno je ovrednotiti komorbidnosti. Na področju kadrov, opreme in financ je potrebno zagotoviti sredstva za zadostno število meritev PSA, dodatnih tumorskih označevalcev in mpMRI slikanje prostate, s čimer po trenutno veljavnih smernicah EAU šele lahko postavimo dokončno indikacijo za biopsijo prostate. Prav tako je potrebno

zagotoviti sredstva vseh treh postavk za nakup, izobraževanje in izvajanje po mpMRI ciljanih biopsij prostate v vseh ustanovah, kjer se biopsije izvajajo.

Zelo pomembno je zdravstvene delavce in široko javnost izobraziti o načinu presejanja/zgodnjega odkrivanja ter pojasniti razloge, zakaj se izvaja na ta način. Tovrstno ozaveščanje mora potekati kontinuirano v obliki medijskih kampanj in nasvetov moškim s strani družinskih zdravnikov, kar vse zahteva kadrovska in finančna sredstva.

Ena od možnosti učinkovitega in hitrega izvajanja prediagnostične ocene moškega in diagnostike RP na enem mestu je uvedba uroloških ambulant na primarnem nivoju po zgledu ginekologije, saj so sedanje kadrovske, prostorske in tehnične kapacitete bolnišnic, v katerih delujejo urološke ambulante, premajhne za obsežnejši program presejanja/zgodnjega odkrivanja in povečanih potreb po diagnostiki, ki bodo neizogibno sledile morebitnemu organiziranemu programu odkrivanja RP v Sloveniji.

Zaključek

Prispevek je predstavil pregled s področja presejanja RP ter izpostavil možnosti za uvedbo presejalnega programa v Sloveniji. Opisane so potrebe po kadrovskih in finančnih sredstvih, predvsem v smislu pravilne usmeritve teh sredstev pri uvajanju presejalnega programa. Uvedba programa presejanja mora biti skrbno načrtovana in še pred začetkom podprta z zadostnimi kadrovskimi in finančnimi sredstvi ter opremo.

Literatura

1. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015;75(4):390-8.
2. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014;66(3):489-99.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-57.
4. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Maattanen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(1):39-47.
5. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric On-

- cology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019;116:116-36.
6. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2296.
 7. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;71(1):46-52.
 8. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e404-14.
 9. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*. 2013;51(4):295-300.
 10. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*. 2017;14(1):26-37.
 11. Gulati R, Cheng HH, Lange PH, Nelson PS, Etzioni R. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(2):222-7.
 12. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-71.
 13. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014;311(11):1143-9.
 14. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367(7):595-605.
 15. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):705-7.
 16. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76(1):43-51.
 17. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054-61.

18. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-50.
19. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*. 2014;114(3):323-5.
20. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):883-95.
21. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. European Association of Urology Guidelines 2020 Edition. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
22. Shah N, Ioffe V, Huebner T, Hristova I. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. *Rev Urol*. 2018;20(2):77-83.
23. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317(15):909-16.
24. Vasarainen H, Malmi H, Maattanen L, Ruutu M, Tammela T, Taari K, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol*. 2013;52(8):1615-21.
25. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2023.

Program Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za primarno prevencijo raka želodca v Sloveniji

Bojan Tepeš, AM DC Rogaška

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo SZD

Povzetek

Rak želodca je po incidenci peti najpogostejši rak, po smrtnosti pa tretji najpogostejši rak na svetu. V letu 2018 je bilo po podatkih Globocana odkritih 1.033.701 novih primerov raka želodca, umrlo pa je 782.685 bolnikov. V letu 2018 je bilo v svetu odkritih 2,2 milijona primerov raka, ki so posledica kronične okužbe. Najpogostejši razlog za takšno vrsto raka je okužba s *Helicobacter pylori* (H pylori), ki je razlog za 810.000 primerov (infection-attributable age-standardised incidence rates - ASIR 8,7 primerov na 100.000 prebivalcev).

Mednarodna agencija za raziskavo raka (International Agency for Cancer Research - IARC) pri Svetovni zdravstveni organizaciji (World Health Organization - WHO) je že 1994 ugotovila, da je bakterija H pylori karcinogen 1. reda. Leta 2014 pa je objavila, da je okužba s H pylori odgovorna za 89 % vseh rakov želodca, brez raka kardije. Številna svetovna, pa tudi slovenska priporočila za zdravljenje okužbe s H pylori priporočajo, da v državah, kot je Slovenija (incidenca raka želodca >20/100.000 letno) začnemo z izvajanjem preventivnih programov preprečevanja raka želodca s programom odkrivanja in zdravljenja H pylori okužbe pri zdravih asimptomatskih okuženih prebivalcih. Tak program se je pokazal v vseh analizah kot stroškovno učinkovit.

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo je leta 2018 v svojih 3. Priporočilih za zdravljenje H pylori okužbe sprejelo Program primarne prevencije raka želodca v Sloveniji, ki je dobil soglasje RSK za interno medicino.

Letni stroški obravnave 471 bolnikov z rakom želodca v Sloveniji so najmanj 6.621.673,75 eur. Manjkajo podatki o stroških bolniškega staleža. Stroški populacijskega testiranja 30-letnikov na okužbo s H pylori in zdravljenje okuženih bi znašali 1.832.040 eur. Po približno 10 letih pa bi prihranek na letnem nivoju znašal približno 1.478.769 eur letno.

Znanstvena izhodišča

Rak želodca je po incidenci peti najpogostejši rak, po smrtnosti pa tretji najpogostejši rak na svetu. V letu 2018 je bilo po podatkih Globocana odkritih

1.033.701 novih primerov raka želodca, umrlo pa je 782.685 bolnikov. V Sloveniji se v zadnjih 30 letih incidenca raka želodca ni bistveno spremenila. Po podatkih Registra raka smo imeli v obdobju 2012-2016 463 novih primerov raka želodca letno (moški: ženske 1,7:1), petletno preživetje pa je bilo 31,6-% pri moških in 30,7-% pri ženskah.

V letu 2018 je bilo v svetu odkritih 2,2 milijona primerov raka, ki so posledica kronične okužbe. Najpogostejši razlog za takšno vrsto raka je okužba s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ki je razlog za 810.000 primerov (infection-attributable age-standardised incidence rates - ASIR 8,7 primerov na 100.000 prebivalcev), na drugem mestu je okužba s človeškim papiloma virusom (690.000 primerov, ASIR 8-0), sledijo virus hepatitisa B (360.000, ASIR 4-1) in virus hepatitisa C (160.000, ASIR 1,7; 3).

Mednarodna agencija za raziskavo raka je že 1994 ugotovila, da je bakterija *H. pylori* karcinogen 1. reda, v letu 2014 pa je objavila, da je okužba s *H. pylori* odgovorna za 89 % vseh rakov želodca, brez raka kardije. Med drugim so postavili tudi trditev, da je zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* učinkovito v preprečevanju nastanka raka želodca in da bi bila metoda presejanje na okužbo s *H. pylori* in zdravljenje stroškovno učinkovita.

Prekuženost s *H. pylori* v Sloveniji je 25,1-%, v starostni skupini 30 let pa je pod 20 %. Vsi okuženi bolniki imajo kronični aktivni gastritis, ki po nekaj desetletjih okužbe lahko pri polovici bolnikov povzroči nastanek preneoplastičnih sprememb, atrofije in intestinalne metaplazije. Do 20 % okuženih bo zaradi okužbe v življenju zbolelo z razjedo želodca, dvanajstnika ali dispepsijo. Do 3 % okuženih pa bodo zaradi okužbe zboleli za rakom želodca ali limfomom MALT. Sugano je v svoji metaanalizi dokazal, da ozdravitev okužbe zmanjša tveganje za nastanek raka želodca za 54 %. V njegovo metaanalizo so bile vključene raziskave starejše populacije z že razvitimi preneoplastičnimi spremembami. V teh primerih ozdravitev okužbe zmanjša tveganje nastanka raka želodca, ne more pa ga v vseh primerih preprečiti. Če bi okužbo ozdravili pred nastankom preneoplastičnih sprememb, bi bilo zmanjšanje za nastanek raka želodca teoretično do 89-%.

Mednarodna strokovna priporočila

Na konsenzualni konferenci v Kyotu o gastritisu so okužbo s *H. pylori* opredelili kot infekcijsko bolezen, ki zahteva zdravljenje okužbe ne glede na simptome bolnika. Številna mednarodna priporočila svetujejo začetek izvajanja nacionalnih preventivnih programov preprečevanja raka želodca s pristopom odkrivanja in zdravljenja okužbe s *H. pylori*. Prva takšna priporočila so bila Azijsko-Pacifiška, ki so mejo za te programe določile pri 20 novih primerov raka želodca na 100.000 prebivalcev letno. Enaka priporočila so zapisana tudi v evropskih priporočilih Maastricht V in v 3. Priporočilih Slovenskega združenja

za gastroenterologijo in hepatologijo, kakor tudi v priporočilih IARC. V Berlinu so predsedniki akademij znanosti in umetnosti držav G20 v letu 2017 podpisali deklaracijo, kjer predlagajo ustrezne ukrepe za preprečitev rakov, ki jih povzročajo kronične okužbe. Med te ukrepe sodijo programi cepljenja proti HPV in hepatitis B in zdravljenje okužb z virusom hepatitisa C in H pylori.

Programi, ki se v svetu že izvajajo

Japonska je leta 2013 začela z zdravljenjem okužbe pri vseh prebivalcih države. Letno ozdravijo do 1,5 milijona okužb in po 3 letih so ugotovili približno 2.000 smrti manj zaradi raka želodca. Na otoku Matsu, ki pripada Tajvanu, so izvedli program zdravljenja H pylori pri vseh prebivalcih, starih 30 let. Po 6 letih so ugotovili znižanje incidence raka želodca za 25 % in znižanje incidence razjed želodca in dvanajstnika za 67,4 %. Tajvan je sprejel program primarne prevencije raka želodca z eradikacijo okužbe H pylori v letu 2019. Na Kitajskem in v pribaltskih državah že nekaj let potekajo prospektivne raziskave zdravljenja okužbe H pylori z namenom zmanjšati/preprečiti nastanek raka želodca.

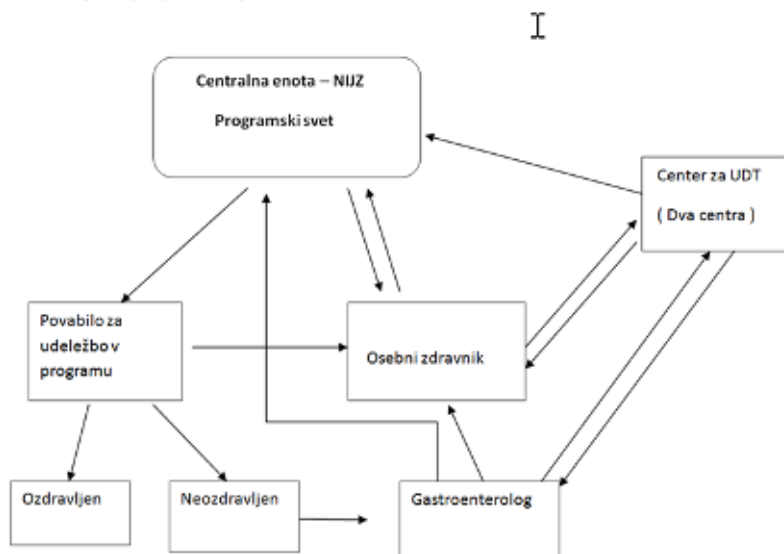
Koristi/škoda predlaganega programa v Sloveniji

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je v svojih 3. Priporočilih za zdravljenje H pylori okužbe sprejelo Program primarne prevencije raka želodca v Sloveniji, ki je dobil soglasje RSK za interno medicino in je v obravnavi na Zdravstvenem svetu. Predlagamo organizacijo nacionalnega programa po vzoru Programa Svit. Operativno vodenje bi bilo na NIJZ, v Programskem svetu pa bi bili strokovnjaki s področja javnega zdravja, gastroenterologi, družinski zdravniki, mikrobiologi, infektologi... Prebivalce Slovenije, stare 30 let, bi povabili, da pri osebnem zdravniku opravijo lokalno validiran serološki test IgG na okužbo H pylori. Te teste bi izvajala 2 pooblaščenca izvajalca na nivoju države. Pričakujemo okrog 20 % pozitivnih izvidov. Kot sekundarni potrditveni test, da je okužba aktivno prisotna, bi uporabili urea dihalni test (UDT). Te teste bi izvajala 2 pooblaščenca izvajalca na nivoju države. Okužene bolnike bi zdravili s 14-dnevno terapijo z esomeprazolom, bizmutovim oksidom, amoksicilinom in metronidazolom. Kontrolo uspešnosti zdravljenja bi ugotavljali z UDT mesec po zaključku zdravljenja. Uspešnost tega zdravljenja je > 90-%. Neuspešno zdravljene bolnike bi zdravili na sekundarnem nivoju (esomeprazol levofloksacin, bizmut oksid, amoksicilin). Podatke o odzivnosti na vabila, uspešnosti zdravljenja, sopojavih... bi zbirali centralno. Vsi podatki bi bili sproti vneseni v centralni informacijski sistem.

Uporabili bi antibiotike, ki niso (vsaj v večini) pogosto v uporabi. Prve raziskave vpliva masovne eradikacije H pylori na mikrobiom in rezistom ne kažejo

pomembnih negativnih učinkov. Vse spremembe v mikrobiomu so bile reverzibilne po letu dni.

Program preprečevanja raka želodca



Letni stroški obravnave 471 bolnikov z rakom želodca v Sloveniji so najmanj 6.621.673,75 eur. Manjkajo podatki o stroških bolniškega staleža. Stroški populacijskega testiranja 20-letnikov na okužbo s H pylori in zdravljenje okuženih bi znašali 1.832.040 eur. Po približno 10 letih pa bi prihranek na letnem nivoju znašal približno 1.478.769 eur letno.

Za izvedbo programa ne bi potrebovali novih zaposlitev, uporabili bi opremo in kadre, ki so del javne mreže na primarnem in sekundarnem nivoju.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. de Martel C, Georges D, Bray F, Jacques Ferlay J, M Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2019 December 17, 2019, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).
3. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Logar J, Wraber B, Poljanec J, Bricelj I in sod. Prevalenca okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav vestn* 2006; 75: 169-73.
4. Hajnal IP. The G20, Evolution, Interrelationships, Documentation. Second edition, 2019, Routledge 2 Park Square, Milton Park, Abingdon, Oxon, OX 14 4 RN.
5. IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8).
6. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676–682.
7. Leja M, Park JY, Murillo R, Liepniece Karele I, Isajevs S, et al. Multicentric randomised study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study <http://orcid.org/0000-0002-0319-8855>. *BMJ Open* 2017;7:e016999.
8. Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 11091120.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
10. Nyssen OP, Bordin DS, Tepeš B, Perez Aisa M, Caldas Álvarez M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): Patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21,533 patients, sent for publication.
11. Pan KP, Zhang L, Gerhard M, Ma JI, Liu WD, Ulm K, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradica-

- tion of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65:9–18.
12. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis *Gut* 2015;64:1353–67.
 13. Sugano K. Effect of *Helicobacter Pylori* Eradication on the Incidence of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastric Cancer* 2019, 22: 435-45.
 14. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric cancer consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510-14.
 15. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn.* 2018;87(3–4):176–90.
 16. Tsuda M, Asaka M, Kato M, Matsushima R, Fujimori K, Akino K, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter.* 2017 Oct; 22(5): e12415.
 17. Zadnik V, Gašljević G, Hočevar M, Ivanuš U, Jarm K, Pompe-Kirn V, in sod. *Rak v Sloveniji 2016*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.

POPULACIJSKO ONKOLOŠKO GENETSKO PRESEJANJE

Mateja Krajc, Onkološki inštitut Ljubljana

Visoko penetrantne patogene/verjetno patogene zarodne različice (v nadaljevanju «mutacije») v določenih genih lahko visoko ogrožajo za nekatere vrste raka. Te mutacije lahko torej dramatično povečajo življenjsko ogroženost, da bo posameznik zbolel za rakom. Prepoznavanje nosilcev okvar je zato zelo pomembno. Vključimo jih lahko namreč v učinkovite presejalne programe za visoko ogrožene.

Trenutno se za odkrivanje posameznikov z zarodnimi mutacijami uporablja model družinske anamneze. Algoritmi, ki napovedo, kdo je upravičen do testiranja in kdo ne, namreč uporabljajo podatke o diagnozah raka v družinah. Ta model pa se žal ni izkazal za učinkovitega, saj vemo, da več kot polovica nosilcev mutacij po trenutnih kriterijih ni upravičena do testiranja. Čeprav se je ozaveščenost in odkrivanje nosilcev mutacij v zadnjih nekaj letih malenkost izboljšala, še vedno več kot 90 % posameznikov z mutacijami ostane neprepoznanih. Posledično ti posamezniki zamudijo možnost preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka. V primeru bolezni pa ne prejmejo ustreznega zdravljenja.

Populacijsko onkološko genetsko presejanje

Populacijsko onkološko genetsko presejanje (POGP) predstavlja novo strategijo zdravstvenega varstva. Vključevala bi vso populacijo, ne glede na družinsko anamnezo, kar bi lahko izboljšalo odkrivanje nosilcev zarodnih okvar in hkrati omogočilo stratifikacijo prebivalstva glede na ogroženost za raka.

Več raziskovalnih skupin je že ocenjevalo vpliv, izvedljivost, sprejemljivost, dolgoročne psihološke vplive in stroškovno učinkovitost populacijskega testiranja za določene gene, na primer *BRCA1/2* pri Aškenazih (judovska etnična skupina). Začetni podatki o POGP pri splošni populaciji se torej že zbirajo. Počakati pa moramo še na izsledke bolj obsežnih študij, ki trenutno potekajo in preučujejo POGP pri splošni populaciji. Preveriti je namreč potrebno ne le zdravstveni vpliv presejalnega programa na populacijo v ožjem smislu, temveč tudi psihosocialne, zdravstvenoekonomske, družbene in etične posledice modela POGP.

Wilson in Jungner sta opisala deset načel presejanja že leta 1968. Kasneje pa so bila objavljena še dodatna, posodobljena merila za presejalne programe. Nova merila vključujejo še pomen dodatnega izobraževanja, razpoložljivosti

kliničnih storitev, zaupnosti podatkov, enakosti in samo-evalvacije, analitične/klinične veljavnosti, klinične uporabnosti, etičnih/pravnih/družbenih posledic in stroškovne učinkovitosti, ki jih je treba preučiti. Ti okviri zagotavljajo pomembno strukturo pri analizi vključevanja POGP na državni ravni.

Testiranje na zarodne, visoko penetrantne mutacije v genih, ki v primeru okvare visoko ogrožajo za določene vrste raka (kot so na primer geni *BRCA1/2*, *MLH1*, *MSH2*), lahko torej prepreči raka in podaljša življenje posameznika, v primeru že prisotne bolezni pa napoveduje bolj precizno oziroma natančno zdravljenje z boljšim zdravstvenim izidom. Odpira se vprašanje, zakaj s testiranjem ne bi presejali celotne populacije in na ta način odkrili tiste, ki so bolj ogroženi, in jim omogočili ukrepanje, še preden se pri njih razvije bolezen. Podobno, kot omogočamo presejanje za raka v okviru državnih presejalnih programov DORA, ZORA in Svit.

Trenutno velja, da se genetsko testiranje omogoči tistim posameznikom, ki imajo bremenilno družinsko anamnezo. Večina držav ima državne smernice z navodili, kdaj je testiranje indicirano in kdaj ne. Načeloma večinoma velja, da se testiranje ponudi vsakemu, ki ima vsaj desetodstotno verjetnost, da je nosilec določene genetske okvare.

Genetsko presejanje se, vsaj zaenkrat, na populacijskem nivoju in v organizirani obliki ne ponuja nikjer. Opravljene pa so bile mnoge raziskave, katerih rezultati govorijo v prid tovrstnemu testiranju z zdravstvenega vidika. Nekatere raziskave so raziskovale univerzalno testiranje za vse bolnike (na primer bolnike z rakom dojke, jajčnikov, debelega črevesa), preko katerih bi potem testiranje ponudili zdravim svojcem in ugotavljali, kdo med njimi je bolj ogrožen za raka. Spet druge raziskave so proučevale populacije, kjer je visoka prisotnost t. i. »founder« mutacij. Tako so preverili, ali bi bilo možno vzpostaviti univerzalno testiranje vseh v populaciji z aktivnim vabljenjem, s poudarkom na psihološkem in etičnem vidiku. Taka populacija je na primer judovska etnična skupina Askenaži, ki ima desetkrat večjo prevalenco mutacij gena *BRCA* kot ostale populacije. Veliko je bilo raziskanega tudi z vidika financiranja in vzdržnosti zdravstvenega sistema. Tako so na primer odkrili, da je testiranje za visoko penetrantne gene kot so geni *BRCA1/2*, *MLH1*, *MSH2*, vzdržno tudi z vidika stroškov in učinkovitosti. S preventivnimi ukrepi, ki so z dokazi podprti in na voljo v razvitih zdravstvenih sistemih (preventivne operacije, radiološki pregledi, kolonoskopije), lahko določene vrste raka, ki so povezane s temi genetskimi okvarami, preprečimo ali pa odkrivamo v zgodnji obliki in na ta način tudi z vidika zdravstvenih financ veliko privarčujemo. Ob preprečevanju rakavih bolezni in zgodnjem odkrivanju je namreč potrebno manj aktivnega onkološkega zdravljenja na populacijskem nivoju. Na tak način presejanja z genetskim testiranjem bi lahko odkrivali tiste posameznike, ki so bolj ogroženi za raka in njim prilagodili presejanje. Prav individualizirano presejanje pa je v zadnjih letih ne le strokovna debata, temveč predmet mnogih evropskih raziskovalnih projektov. Večinoma želijo preko teh raziskav ugotoviti, ali je

individualizirano presejanje vsaj enako dobro s populacijskega vidika kot presejanje, ki ga imamo sedaj, kjer je edino merilo za vključitev starost in spol.

Trenutna organiziranost identificira manj kot polovico nosilcev genetskih okvar

Ne glede na vse znane koristi genetskega testiranja pa se trenutno povsod soočamo z dejstvom, da več kot polovica vseh, ki so po trenutnih kriterijih ustrezni za test, ni napotena na genetsko obravnavo. To oviro bi lahko premostili bodisi z boljšim informiranjem napotnih zdravnikov bodisi z uvedbo univerzalnega testiranja za vse, ne le za tiste, ki ustrezajo kriterijem. Velja namreč ponovno poudariti, da pri kriterijih, ki so v veljavi sedaj in temeljijo na družinski anamnezi, zgrešimo polovico pozitivnih. Prav tako posamezniki, ki prihajajo iz družin, kjer se rak pojavlja bolj pogosto in pri mlajših, pomislijo na možen genetski vzrok šele potem, ko tudi sami zbolijo. Američani so objavili odmevno pobudo, da bi v ZDA uvedli presejanje na *BRCA1/2* za vse ženske, ki so stare trideset let. Seveda bi bil to prvi sindrom za raka, za katerega bi uvedli državno presejanje. Opozorili so, da bi bilo potrebno natančno upoštevanje možnih omejitev, tveganj in koristi populacijskega testiranja na *BRCA1/2*.

Glavne ovire, da onkološkega genetskega presejanja še nismo uvedli v splošno populacijo

Ovire so pri vseh državah podobne. Genetsko testiranje mora namreč slediti genetskemu posvetu, ki ga opravi zdravnik specialist, ki opravi tudi svetovanje ob predaji rezultata. Izjemnega pomena je namreč poleg svetovanja ob prisotnosti mutacije tudi svetovanje ob negativnem rezultatu. Najbolj nevarno je, da si posameznik napačno interpretira negativen izvid. Tudi ob negativnem izvidu je lahko ogroženost za raka še vedno zelo velika in tak posameznik mora na presejalne preglede za raka prej in bolj pogosto, kot velja za njegove vrstnike. To presojo opravi zdravnik na podlagi družinske anamneze in drugih nevarnostnih dejavnikov oziroma dejavnikov tveganja za raka. Prav svetovanje pa je ena glavnih ovir za vzpostavitev populacijnega presejanja. Svetovanje je zamudno, zahteva kadrovske kapacitete, ki si jih trenutno, ob morebitni uvedbi populacijskega testiranja, ne more privoščiti nihče, tudi v razvitih državah ne. Ne smemo pozabiti, da se presejanje ne bi končalo s postavitvijo genetske diagnoze in svetovanjem. Ob pozitivnem izvidu se namreč pravo delo šele začne. Bolj ogroženim bi morali omogočiti visoko kakovosten sistem presejanja, kjer bi veljali enaki standardi, kot veljajo v trenutnih državnih presejalnih programih. To pomeni, da bi brez čakalnih vrst posamezniki prišli na presejalno mamografijo, preventivno operacijo, kolonoskopijo ali pa kakšno drugo radiološko preiskavo, odvisno od ugotovljene genetske okvare. Gre za zdravo populacijo, ki jim lahko s tako genetsko diagnozo življenje postavimo na glavo. Zato posvet ob predaji rezultata vključuje tudi etični in psiholo-

ški vidik izvida. Prav tako je izjemnega pomena pojasnilna dolžnost vsakega zdravnika svetovalca. Testirancu mora namreč razložiti pravice glede varovanja podatkov o genetski dediščini in pomena rezultata za svojce. Vključiti je potrebno tudi psihološko podporo testirancev.

Ali je naš zdravstveni sistem pripravljen?

Dokazov, da je tovrstno testiranje za določene gene v zdravstveno korist posameznika, imamo dovolj. Prav tako imamo veliko dokazov, da je s stroškovnega vidika presejanje učinkovito. Vprašanje pa ostaja, kako vzpostaviti presejanje na način, ki ne bi družbe prikrajšal za druge pomembne zdravstvene storitve. Rak namreč ni edini javnozdravstveni problem v populaciji. Zadnja dogajanja v zvezi z epidemijo COVID-19 so nam dala jasno vedeti, da mora biti zdravstveni sistem pripravljen tako kadrovsko, prostorsko kot tudi strokovno na vseh področjih, delovati mora vzdržno in biti obenem razvojnar naravn.

Za okvare katerih genov bi presegali?

Znanih je že veliko genov, ki v primeru okvare zmerno do visoko ogrožajo posameznike, da bodo zboleli za določeno vrsto raka. Vsi geni, ki jih danes poznamo, pa še niso dobro raziskani in posledično še ne vemo, kaj je smiselno v primeru okvare ponuditi bolj ogroženim.

Genetski test za preventivo - bi organizirali presejanje samo za gene, ki ogrožajo za raka?

Znano je, da bi bilo smiselno genetsko presegati populacijo tudi za ogroženost za srčno žilne in druge bolezni, ki se jih v primeru okvare lahko odkriva, še preden se pokažejo prvi simptomi. Bi v primeru genetskega presejanja projekt lahko zastavili tudi širše? V literaturi je zelo malo raziskanega na to temo in potrebno je več raziskav, ki bi obravnavale možnost skupne organizacije tovrstnih presejanj in povezovanja strokovnjakov različnih specialnosti.

Najdbe različic z neznanim vplivom na razvoj raka (VUS)

Razlaga zarodne različice z neznanim vplivom na razvoj raka predstavlja velik izziv pri genetskem svetovanju in je lahko še posebej problematična z vidika presejanja celotne populacije. Teh posameznikov bi v primeru populacijskega presejanja bilo sicer v odstotku malo, vendar bi jih bilo v grobih številkah veliko in bi predstavljali velik strokovni zalogaj pri organizaciji genetskega svetovanja pri teh najdbah.

Lažno negativni izvidi

Zavedati se moramo, da genetika še ni odgovorila na vsa vprašanja glede genetskega vpliva na nastanek raka. Negativen izvid bi lahko pri posamezniku, ki je nosilec genetske okvare v genu, ki še ni odkrit, ali pa njegov pomen še ni dobro pojasnjen, dajal lažen občutek varnosti. Ti posamezniki bi bili tako lahko prikrajšani za preventivne preglede in ostale ukrepe. Obenem pa se ne bi zavedali večje ogroženosti in bi v primeru pojava simptomov za raka reagirali kasneje, kot če na testiranju ne bi bili.

Kdaj bi bilo optimalno ponuditi testiranje na populacijski ravni?

Na to vprašanje je težko odgovoriti, saj za vsak posamezni gen, za katerega bi presegali, veljajo drugačna klinična merila glede načrtovanja preventive. Vprašanje je, kako zgodaj v življenju bi posamezniku predali rezultat, katerega posledica je lahko vidna šele kasneje v življenju? Edina raziskava, ki je proučevala vključitveno starost, je bila opravljena v ZDA, kjer so genetsko presegali žensko populacijo na okvare genov BRCA1/2, in sicer pri starosti 30 let.

Diskriminacija, zaupnost genetskih podatkov in kulturni vidik

V Sloveniji nas nihče ne sme diskriminirati na podlagi genetske dediščine, kar nam zagotavlja naša zakonodaja. Prav tako nima nihče pravice do naših genetskih izvidov. Ne glede na to pa se pojavlja skrb, da bi na podlagi genetskih izvidov lahko prišlo do diskriminacije, posredovanja podatkov tretjim osebam in tudi do stigmatizacije. Poleg skrbi glede zavarovanja, je stigmatizacija rezultatov genetskih testov glavna skrb, zlasti v nekaterih kulturah. Na primer občutki krivde prenašalca oziroma nosilca okvare lahko pestijo starše, ki bi lahko prenesli na svoje otroke škodljivo mutacijo. Upoštevati bi bilo potrebno pravico »ne vedeti« za svoj genetski izvid in ob tem »ne škoditi« posamezniku. Vzporedno pa se pojavlja etično in pravno vprašanje, kako je s pridobljeno informacijo in posredovanjem le-te krvnim sorodnikom, ki bi lahko imeli od tega zdravstveno korist.

Visoka cena

Za presejalne programe velja, da mora biti cena presejalnega testa ugodna in ne sme porušiti vzdržnosti zdravstvenega sistema. Problem genetskih testiranj je še vedno visoka cena, ne glede na to, da se je v zadnjih desetih letih že več kot prepolovila.

Stanje v Sloveniji

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana se lahko pohvalimo z že dvajsetletno tradicijo onkološke genetske obravnave posameznikov, ki jih specialisti zaradi suma na dedni sindrom napotijo v genetsko ambulanto. V sklopu multidisciplinarne obravnave tako bolnim kot njihovim zdravim svojcem omogočamo genetsko svetovanje, testiranje, individualizirano presejanje in preventivne operacije pri visoko ogroženih. Dobra organiziranost in umeščenost v javnozdravstveni sistem nas je umestila med referenčne centre evropske referenčne mreže za dedne rake (ERN GENTURIS).

Program presejanja bolj ogroženih je v Sloveniji organiziran in voden centralno, ni pa populacijski. Torej ni na voljo vsem v populaciji, ampak le tistim, ki na lastno pobudo ali pobudo lečečega zdravnika obiščejo našo ambulanto. Genetsko presejanje torej tudi v Sloveniji temelji na družinski anamnezi in strogih kriterijih glede testiranja bolnikov za namen zdravljenja. Zavedamo se, da mnogi nosilci ne ustrezajo trenutnim kriterijem za test. To še posebej velja za posameznike iz manj številčnih družin ali iz družin z malo podatki o diagozah raka in tako ostanejo neodkriti. Po drugi strani pa mnogi posamezniki pomislijo na dedni sindrom šele, ko zbolijo tudi sami ali njihovi ožji svojci, in o rakih v družini sploh ne poročajo svojim lečečim zdravnikom. Za državo je vsaka taka diagnoza raka zamujena priložnost, saj za najbolj pogosta dedna sindroma za raka v populaciji s prevalenco približno 1:400 (dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov in sindrom Lynch) poznamo z dokazi podprte preventivne ukrepe in presejalne preglede, s katerimi bi rake lahko bodisi preprečevali ali zgodaj odkrivali.

Namesto zaključka

- Populacijsko genetsko testiranje odkriva več zdravih nosilcev genetskih okvar kot trenutno uveljavljene klinične strategije.
- Raziskave v populacijah, kjer so genetske okvare bolj pogoste, so pokazale, da je sprejemljivost populacijskih genetskih presejanj v teh državah visoka, da je tovrstno presejanje izvedljivo in ne povzroča psihološke obremenitve ali slabše kakovosti življenja populacije.
- Ekonomsko modeliranje namiguje, da populacijsko genetsko presejanje zmanjšuje incidenco določenih vrst raka in da je stroškovno učinkovito.
- Prihodnje raziskave se morajo usmeriti v presejanje z večgenskimi paneli in uporabo napovednih algoritmov za napovedovanje ogroženosti z namenom individualiziranega presejanja in načrtovanja preventive (ki ob genetskih dejavnikih upošteva tudi negenetske nevarnostne dejavnike oz. dejavnike tveganja, kot so reproduktivni in hormonski dejavniki, dejavniki življenjskega sloga in drugi epidemiološki dejavniki, kot sta na primer spol in starost).

- Še vedno pa ostaja neznano, kako bi optimalno vpeli populacijsko onkološko genetsko presejanje v obstoječe zdravstvene sisteme.
- Potrebno bi bilo doseči konsenz glede vključitvenih kriterijev, protokola genetskega svetovanja/informiranja in interpretacije različic z neznanim vplivom na ogroženost za raka.
- Možno je, da bomo morali v vsakem zdravstvenem sistemu najti svojo logistično pot uvedbe populacijskega genetskega presejanja, ki bo optimalna za določeno populacijo glede na organiziranost zdravstvenega sistema.
- Populacijsko onkološko genetsko presejanje ima že dokazane zdravstvene koristi tako na nivoju posamenika kot z vidika javnega zdravja.
- Možnost boljše prepoznavnosti nosilcev genetskih okvar in zmanjšanja zbolewnosti in umrljivosti zaradi teh rakov predstavlja velik izziv v zdravstvu. Torej moramo ne glede na možne logistične ovire pri implementaciji tovrstnega presejalnega programa vse sile usmeriti v iskanje možnosti uvedbe genetskega presejanja populacije s ciljem promocije t.i. »precizne« oz. natančne medicine in precizne preventive.

Viri:

1. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:139-153. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007.
2. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:S19-26. doi: 10.1038/ejhg.2016.95.
3. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A, Hopper JL, MaInnis RJ, Turnbull C, Ramus SJ, Gayther SA, Pharoah PDP, Menon U, Jacobs I, Legood R. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):714-725. doi: 10.1093/jnci/djx265.
4. Melas M, Subbiah S, Saadat S, Rajurkar S, McDonnell KJ. The Community Oncology and Academic Medical Center Alliance in the Age of Precision Medicine: Cancer Genetics and Genomics Considerations. *J Clin Med.* 2020;9(7):2125. doi: 10.3390/jcm9072125.
5. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet.* 2018;50(9):1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.

POT ZA UVAJANJE NOVIH ORGANIZIRANIH PRESEJALNIH PROGRAMOV NA DRŽAVNI RAVNI

Urška Ivanuš¹, Branko Zakotnik^{1,2}, Tanja Mate³, Tina Bregant³

1 Onkološki inštitut Ljubljana

2 Državni program obvladovanja raka, Ministrstvo za zdravje in Onkološki inštitut Ljubljana

3 Ministrstvo za zdravje RS

Povzetek

Uvajanje organiziranega presejanja je kompleksen in odgovoren proces. Po eni strani številnim evropskim državam še ni uspelo implementirati priporočenih organiziranih presejalnih programov za raka materničnega vratu, raka dojke ter raka debelega črevesa in danke. Po drugi strani dobri rezultati že implementiranih programov ob večanju bremena raka ter hitremu razvoju znanosti in tehnologije, tako stroki, odločevalcem kot prebivalcem vzbujajo upanje in željo po novih tovrstnih programih. V želji čim prej priti do zelenih rezultatov se v številnih evropskih državah, tudi Sloveniji, uvajajo in izvajajo priložnostna (oportunistična) presejanja. Ta za razliko od organiziranega presejanja ne izpolnjujejo meril za zagotavljanje kakovosti, zato pogosto ne dosegajo zelenih koristi, ali pa jih dosegajo na način, ki povzroča koristim nesorazmerno škodo in stroške. Z namenom, da Slovenija še naprej ostane ena izmed vodilnih držav v Evropi, ki svojim prebivalcem nudi vsa z dokazi podprta organizirana presejanja za rake, in s ciljem, da bomo z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb in raka zmanjšali breme teh rakov v Sloveniji, je minister za zdravje 18. junija 2020 imenoval Državno komisijo za presejalne programe. Njena naloga je oblikovati merila, ki jih morajo izpolnjevati novi organizirani presejalni programi, hkrati pa tudi presoja o njihovi ustreznosti za uvrstitev med pravice obveznega zdravstvenega zavarovanja z vidika strokovne upravičenosti in načrta implementacije. V Sloveniji se bomo, podobno kot v drugih evropskih državah, pri sistematični presoji pobud za nove organizirane presejalne programe oprli na znanstvene dokaze, mednarodna priporočila in slovenske izkušnje, delovali bomo multidisciplinarno in vključevalno.

1. Uvod

V Sloveniji imamo vpeljane vse tri presejalne programe za raka, ki jih priporočata Mednarodna agencija za raziskovanje raka pri Svetovni zdravstveni organizaciji (*angl. IARC - WHO*) in Svet Evropske zveze. To so programi **ZORA, DORA in Svit**. Pri vpeljavi teh programov je Slovenija sledila strogim **mednarodnim priporočilom** in upoštevala **slovenske posebnosti**. Vpeljani so organizirano, na ravni celotne države, zagotovljeno je spremljanje in nadzor kakovosti izvajanja programov in njihove učinkovitosti. Vsi trije programi že dajejo **javnozdravstvene rezultate**.

V zadnjih letih se pojavljajo **pobude po uvedbi novih organiziranih presejalnih programov za raka**, tako v Sloveniji kot v tujini. Za te programe še ni mednarodnih priporočil WHO in Sveta Evropske zveze. Prav tako se različne stroke še ne strinjajo glede tega, ali so ti programi upravičeni z vidika razmerja med koristmi in škodo, ki bi jo ob implementaciji lahko povzročili, ter ali dokazi iz raziskav, sodobna tehnologija in sama narava bolezni zadoščajo za varno, učinkovito in vzdržno implementacijo presejanja v praksi. Ker v presejalne programe vključujemo veliko zdravih ljudi z namenom, da bi pravočasno odkrili peščico bolnih, je tako s strokovnega kot etičnega vidika nujno, da so vsi presejalni programi vpeljani **organizirano** in hkrati izpolnjujejo stroga **merila za presejanje**, ki zagotavljajo ustrezno razmerje med koristmi in škodo, ki jo nov program lahko povzroči na ravni posameznika in populacije. Odločitev o uvedbi novega organiziranega presejanja mora biti **pravočasna**. Prehitro ali prepočasno uvajanje novega presejalnega programa lahko povzroči več zdravstvene škode kot koristi.

1.1. Izzivi na področju implementacije z dokazi podprtih organiziranih presejanj

Slovenija je ena redkih držav v Evropi, ki ima vpeljane vse tri priporočene programe in je zato pogosto za zgled državam Srednje in Vzhodne Evrope. Uvajanje organiziranega presejanja je kompleksen in dolgotrajen proces, tudi v primeru, ko so strokovna izhodišča jasna in usklajena na evropski in državni ravni. Zdravstven sistem mora biti na implementacijo ustrezno pripravljen. V skladu s priporočilom Sveta Evropske unije iz leta 2003 in WHO leta 2020 morajo biti ob zagonu novega programa na voljo jasne, na dokazih temelječe programske smernice in številni sistemi za zagotavljanje kakovostnega, učinkovitega in vzdržnega izvajanja presejalnega programa na vseh ravneh (angl. *operational readiness*). Prav tako morajo biti na implementacijo pripravljene zdravstvene organizacije ter širša strokovna in laična družba (angl. *organisational readiness*).

V skladu s teorijo Weinerja iz leta 2009 je za neuspešno implementacijo z dokazi podprte obsežne intervencije pogosto kriva prav premajhna **pripravljenost družbe in njenih podsistemov na spremembo**. Predpogoj za uspešno implementacijo nove intervencije sta **pripravljenost in zaveza za spremembo** na strani vseh deležnikov (ciljne skupine, izvajalcev, odločevalcev in financerjev, upravljavcev ter širše strokovne in laične javnosti), na vseh ravneh (na ravni družbe in njenih podsistemov, vključno do ravni posameznika), sama intervencija pa mora biti sprejemljiva v vsakodnevni praksi s strani vseh deležnikov. Pripravljenost na spremembo se **s časom spreminja** glede na to, kaj je v danem trenutku možno (iz naslova razvoja znanosti, stroke in novih tehnologij) in kaj mogoče (iz naslova vseh pomembnih virov in infrastrukture v zdravstvenih organizacijah ter zagotavljanja enakosti). Za uspešno implementacijo morajo vsi deležniki na vseh ravneh prepoznati **potrebo po**

spremembi, ki naj bo vključena v skupno **vizijo koalicije deležnikov**. Skupna vizija mora graditi na **usklojenem okvirju vrednot deležnikov**, ki morajo nato presoditi, ali nova intervencija te vrednote ustrezno naslavlja. Novo intervencijo je možno udejanjiti le s podrobnim in izvedljivim **načrtom implementacije**, ki med drugim opredeljuje odgovornosti, pristojnosti in časovnico. Pristop k implementaciji mora biti multidisciplinaren, večsektorski in celovit (zajema presejanje, diagnostiko, zdravljenje in spremljanje). Po implementaciji je treba vzpostaviti **stabilno upravljanje programa**, ki bo zagotavljalo trajnost in nadaljnji razvoj programa, skladno z novimi spoznanji in ob upoštevanju dogovorjenega okvirja vrednot.

1.2. Izzivi iz naslova pomanjkljivih znanstvenih dokazov o upravičenosti presejanja in neusklojenosti priporočil

Dobri rezultati že implementiranih priporočenih organiziranih populacijskih programov za raka materničnega vratu, dojke, debelega črevesa in danke, ob večanju bremena raka ter hitremu razvoju znanosti in tehnologije, tako stroki, odločevalcem kot prebivalcem vzbujajo upanje in željo po novih organiziranih presejalnih programih za rake in druge nenalezljive bolezni. V želji čim prej priti do zelenih rezultatov se v številnih evropskih državah, tudi Sloveniji, uvajajo in izvajajo **priložnostna (oportunistična) presejanja**. Ta za razliko od organiziranih presejanj ne izpolnjujejo meril za zagotavljanje kakovosti, zato pogosto ne dosegajo zelenih koristi ali pa jih dosegajo na način, ki povzroča koristim nesorazmerno škodo in stroške. Ker ta presejanja niso podprta s centralnim zbiranjem podatkov o preiskavah, obravnavah in njihovih rezultatih, običajno kljub temu, da se programi izvajajo že vrsto let, **ni možno oceniti razmerja med koristmi in škodo**, ki jo tako presejanje povzroča na ravni posameznika, populacije in zdravstvenega sistema, prav tako ni mogoče oceniti njegove stroškovne učinkovitosti.

Za priložnostna presejanja je značilno, da jih v praksi, pri vsakodnevni komunikaciji z bolniki ali v komunikaciji preko medijev, nekateri strokovnjaki priporočajo in drugi ne. Prebivalci, ki so izpostavljeni **neusklojenim priporočilom stroke**, ne razumejo, zakaj je temu tako, začnejo se spraševati, kdo je dobronameren in kdo ne, kdo ve več in kdo kaj skriva. Ob tem se zmanjšuje njihovo zaupanje v znanost, stroko in zdravstveni sistem. Odločanje o morebitni udeležbi ne sloni na dokazih, saj namesto moči argumentov (dokazov) pogosto prevlada argument moči, in večjo moč ima običajno tisti, ki mu posameznik bolj zaupa. Tako se **posameznik ne odloča informirano** in na razumski ravni, temveč čustveno, na podlagi zaupanja v tistega, ki mu dokaze predoči.

Primer neusklojenih priporočil je **presejanje za raka prostate**. Maja 2019 je Evropsko urološko združenje izdalo priporočilo za strukturirano populacijsko presejanje za raka prostate s PSA, ki temelji na novih dokazih iz longitudinalnih randomiziranih nadzorovanih raziskav, da tovrstno presejanje lahko zmanjša

umrljivost zaradi raka prostate, ter na podlagi nove tehnologije, ki bolje loči moške s pozitivnim presejalnim testom na tiste, ki ima večjo verjetnost agresivnega poteka raka prostate (tem se priporoča invazivna diagnostika ter po potrebi zdravljenje), in tiste, kjer je verjetnost za agresivni potek manjša (tem se priporoča spremljanje z neinvazivnimi postopki). Po drugi strani IARC, Regionalni urad WHO za Evropo ter Evropski observatorij za zdravstvene sisteme in politike presejanje za raka prostate še vedno odsvetujejo, s pojasnilom, da majhne prednosti zaradi kasnejše smrti ne odtehtajo pomembne škode, povzročene z invazivno diagnostiko in zdravljenjem. V okviru Joint Action projekta Evropske komisije Innovative Partnership for Action Against Cancer (IPAAC) so se decembra 2019 na Finskem sestali mednarodni strokovnjaki različnih strok in v razpravi, v kateri je sodeloval tudi vodilni avtor priporočila iz Evropske urološke zveze, soglasno zaključili, da je nujno **priporočila čim prej poenotiti**, uskladiti se je potrebno najprej na evropski (mednarodni) ravni in nato še na državni, ter zavzeti **enotno strategijo komunikacije s ciljno skupino ter širšo strokovno in laično javnostjo**.

1.3. Etične dileme v organiziranem presejanju

Poznamo več pristopov k odločanju o upravičenosti implementacije presejanja (Tabela 1).

Tabela 1. Različni pristopi za odločanje o upravičenosti implementacije presejanja.

Vrsta pristopa	Cilj presejanja	Utemeljitev pristopa
Utilitaristični	Populacijski	Koristi na populacijski ravni odtehtajo škodo ob sprejemljivem strošku programa.
Deontološki	Posameznik	Četudi koristi na populacijski ravni odtehtajo škodo, presejanje ni upravičeno, če povzroča s tem škodo zdravim posameznikom, ki je v odsotnosti presejanja ne bi bilo.
Principalistični	Populacijski in posameznik	Odločitev temelji na spoštovanju pragmatičnih vrednot, ki upoštevajo tako populacijske koristi in škodo kot posameznika.

Pragmatične vrednote, na katerih temelji principalistični pristop, so:

- namen presejanja je koristiti in obenem ne škoditi;
- spoštovanje dostojanstva in samostojnosti posameznika, posameznik

lahko samostojno in neizsiljeno sprejema odločitve;

- pravičnost in enakost na populacijski ravni, viri v zdravstvenem sistemu so alocirani pravično in glede na potrebe vseh prebivalcev, presejanje je enako dostopno vsem posameznikom iz ciljne skupine;
- modrost in previdnost, sklepanje in odločanje glede koristi in škode, ki jo lahko povzroči novo presejanje na ravni populacije in posameznika, naj bo modro in previdno;
- poštenost in transparentnost, kar tudi spodbuja zavezo vseh deležnikov k skupnemu cilju.

Različni deležniki organiziranega presejanja imajo različne etične dileme: odločevalci na primer drugačne kot izvajalci ali prebivalci, ki jim je presejanje namenjeno. Zato je nujno, da se v procesu odločanja o upravičenosti novega organiziranega presejalnega programa na samem začetku presoje uskladi pričakovanja in vrednote posameznih skupin deležnikov. Eno od pomembnih meril za presojo ustreznosti novega presejalnega programa je **okvir vrednot deležnikov presejanja**.

V organiziranem presejanju se dogaja, da si etični pristopi nasprotujejo, na primer ukrepi za povečanje odzivnosti v presejalni program lahko ogrožajo avtonomijo odločanja informiranega posameznika o tem, ali želi sodelovati ali ne.

1.4. Zdravstvene koristi in škoda, ki jo organiziran presejalni program povzroča

Organizirano presejanje povzroča:

- **zdravstveno korist** predvsem zaradi zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb, kar se odraža kot zmanjšanje incidence in umrljivosti v populaciji ter večja kakovost življenja posameznika in njegove družine, saj je zdravljenje manj invazivno in prognoza boljša.
- **zdravstveno škodo** predvsem zaradi napačno pozitivnih in negativnih rezultatov presejalnega testa ter prekomerne diagnostike in zdravljenja v presejanju odkritih sprememb, ki posamezniku nikoli ne bi stregle po življenju. Škodi se ne moremo povsem izogniti.

Pri **presoji koristi in škode**, ki jo s presejanjem lahko povzročimo, je treba upoštevati naslednja izhodišča:

- Manjše kot je breme bolezni, manj zanesljiv kot je presejalni test in manj agresivna kot je bolezen, manjša je običajno zdravstvena korist in večja je zdravstvena škoda, ki jo s presejanjem lahko povzročimo.
- Na razmerje med koristmi in škodo vplivajo tudi kontekstualni dejavniki, ki se med državami razlikujejo, na primer pričakovana življenjska doba ciljne populacije programa, razširjenost pridruženih bolezni, prevalenca

bolezni, kakovost dela izvajalcev, standardi, časovna okna med obravnavami, razlike v vrednotah med ciljnimi populacijami...

- Tudi če dokazi iz raziskav nesporno kažejo, da lahko z uvedbo organiziranega presejanja dosežemo zelene cilje na način, da koristi presejanja opravičujejo škodo, to še ne pomeni, da bo tako tudi v praksi. Za zagotavljanje čim večje koristi organiziranega programa v praksi je nujno zagotoviti, da so storitve programa na vseh ravneh programa kakovostne ter da sta izvajanje programa in tehnološke rešitve prilagojene okolju, v katerem se program izvaja.
- Ker so koristi povzročene namerno in škoda nenamerno, imajo tako strokovnjaki kot prebivalci običajno manj informacij o morebitni škodi, ki jo s presejanjem lahko povzročimo, prav tako je škoda pogosto manj pomemben rezultat v študijah, ali pa se sploh ne poroča.
- Škodo lahko povzročamo na ravni posameznika ali populacije.
- Odzivniki na presejanje so običajno bolj zdravstveno pismeni in ozaveščeni kot neodzivniki in imajo lahko zaradi tega manjše tveganje za bolezen, za katero presejamo. Znano je, da obstaja razlika v izhodiščnem tveganju za bolezen med odzivniki in neodzivniki, kar lahko povzroča pristranosti pri sklepanju na celokupno korist in škodo, ki jo s presejanjem lahko povzročimo na populacijski ravni.
- Koristi in škodo lahko povzročimo tako ciljni skupini in udeležencem presejanja kot drugim. Če se npr. standardi kakovosti obravnave, znanje in usposobljenost izvajalcev programa ipd. prenesejo iz presejanja v drugo diagnostično prakso, imajo od tega koristi tudi drugi bolniki. Če se finančna sredstva zgolj premaknejo v novo presejanje na račun obvladovanja druge bolezni ali če se podaljšajo čakalne vrste na specialistične preglede zaradi presejanja, se dela škoda drugim bolnikom in povzroča neenakosti.
- Nekatere škode se lahko pojavijo večkrat, na različnih ravneh programa (npr. strah ob čakanju izvida presejalnega ali diagnostičnega testa).
- Skupna škoda je seštevek vseh škod na vseh ravneh presejalnega programa (vabljenje, presejanje, napotovanje, diagnostika in zdravljenje, spremljanje po zdravljenju).
- Ko presojamo razmere med koristmi in škodo, moramo uporabiti skupen imenovalec, saj se koristi in škoda običajno merita različno, zato ju je težko primerjati.
- Pred dokončno določitvijo o upravičenosti implementacije novega organiziranega presejalnega programa je nujno odgovoriti na vprašanje, ali je verjetnost, da bodo koristi presejanja v praksi odtehtale škodo, dovolj velika, da je presejanje upravičeno.

2. Pot za uvajanje novih organiziranih presejalnih programov v Sloveniji

18. junija 2020 je minister za zdravje imenoval **Državno komisijo za presejalne programe** (DKP), ki ima za nalogo oblikovati merila, ki jih morajo izpolnjevati novi organizirani presejalni programi, in presojeti o njihovi ustreznosti za uvrstitev med pravice obveznega zdravstvenega zavarovanja z vidika strokovne upravičenosti in načrta implementacije.

Izhodišča za delovanje DKP pri presoji upravičenosti pobude za implementacijo novega presejalnega programa:

- Komisija se bo pri svojem delu opirala na **mednarodna priporočila** ter bo gradila na dosedanjih **slovenskih izkušnjah**.
- Upravičenost se presoja po **principlističnem pristopu** in **v skladu z dogovorjenimi merili**, tako z vidika znanstvenih dokazov kot implementacije v slovenski zdravstveni sistem.
- V presoji se uporablja **multidisciplinaren in multisektorski pristop**, vključijo se predstavniki vseh morebitnih izvajalcev predlaganega programa, odločevalci, bolniki in ciljna skupina.
- Presoja se izvaja **po fazah**, na koncu vsake faze se pristojno telo odloči, ali se presoja nadaljuje ali opusti.
- Delovna skupina za presojo posamezne pobude delo **zaključi v dogovorjenem času** (na primer dveh letih) s priporočilom in/ali implementacijskim načrtom.

Ključni elementi za učinkovito presojo upravičenosti implementacije novega organiziranega presejanja so:

- **Merila za upravičenost**, ki določajo, ali je program upravičen z vidika znanstvenih dokazov in z vidika implementacije v slovenski zdravstveni sistem.
- **Ustrezna sestava konzorcija**, ki presoja in odloča.
- **Pot odločanja** (angl. *decision pathway*), ki poteka sistematično, po vnaprej dogovorjenih in določenih merilih, stopnjah (fazah) in časovnici.

2.1. Upoštevanje mednarodnih priporočil in slovenskih izkušenj

DKP se bo pri svojem delu opirala na usklajena mednarodna priporočila, ki bodo temeljila na obsežnem pregledu dokazov s strani multidisciplinarne skupine priznanih strokovnjakov s področja organiziranega presejanja v sodelovanju z deležniki presejanja. Ena najbolj pomembnih inštitucij v svetovnem merilu, ki to presojo izvaja in usmerja razvoj presejalnih programov za rake, je IARC, ki (v sodelovanju z drugimi deležniki s tega področja) tudi izdaja Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za posamezno vrsto

raka. Na podlagi obstoječih dokazov raziskav in prakse je Svet Evropske unije leta 2003 izdal priporočila, da strogim merilom za presejanje ustrezajo le tri presejanja: presejanje za raka materničnega vratu (v Sloveniji program ZORA), presejanje za raka debelega črevesa in danke (program Svit) in presejanje za raka dojk (program DORA).

Obenem bo DKP gradila na dosedanjih slovenskih izkušnjah. Dobri rezultati slovenskih programov so rezultat premišljene implementacije, zadostnega odziva ciljne populacije in visoke kakovosti obravnave posameznikov na vseh ravneh organiziranega presejanja. Vsi trije programi so v skladu s priporočilom Sveta Evropske unije in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju:

- **centralno upravljani;**
- imajo jasne **cilje in presejalno politiko;**
- **stremijo k celovitosti**, kar pomeni, da zajemajo vse ravni organiziranega presejanja, od prepoznave ustreznih posameznikov ter vabljenja na presejalni pregled, presejalnega pregleda, obveščanja udeležencev o presejalnem izvidu, napotovanja, dodatne diagnostike, zdravljenja in spremljanja po zdravljenju;
- **imajo vzpostavljene sisteme za zagotavljanje kakovosti dela izvajalcev na vseh ravneh ter doseganja zelenih ciljev** z dorečenimi standardi, ključnimi procesnimi kazalci, vseživljenjskim učenjem izvajalcev programa, sodobnimi programskimi ter strokovnimi smernicami;
- **imajo centralni informacijski sistem**, ki je povezan z različnimi državnimi podatkovnimi zbirkami in v katerega poročajo vsi izvajalci programa z vseh ravni;
- **imajo sistem za prepoznavo in vabljenje ciljne skupine na presejalne preglede ter obveščanje o izvidih;**
- **spremljajo in nadzirajo** kakovost dela izvajalcev na vseh ravneh presejanja, učinke programa (ključni kazalci koristi in škode, ki jo program povzroča) ter ali obravnava posameznikom sledi strokovnim priporočilom; dorečene imajo mehanizme ukrepanja ob odstopanjih od pričakovanih rezultatov in mehanizme za razvoj programa v skladu z novimi znanstvenimi spoznanji in novo tehnologijo;
- imajo **posebno zakonsko osnovo** v Pravilniku o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19) in Zakonu o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000) in Zakonu o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B) (Ur. l. RS, št. 31/2018);
- imajo zagotovljeno **stabilno financiranje** tako upravljanja kot izvajanja programa.

2.2 Merila za upravičenost presejanja

Presejanje za raka je javnozdravstvena intervencija, v kateri na presejalni pregled povabimo zelo veliko zdravih ljudi z namenom, da pravočasno odkrijemo ali preprečimo raka pri peščici bolnih. Zato so merila za zagotavljanje kakovosti v presejanju še posebej stroga in od presejalnih programov zahtevajo ustrezno ravnovesje med koristmi in škodo, ki jo presejanje povzroča.

Temelje organiziranega presejanja sta leta 1968 postavila Wilson in Jungner, k sta pod okriljem WHO zapisala še danes aktualne značilnosti in tudi definicijo presejanja ter opredelila 10 meril, ki morajo biti izpolnjena zato, da bo presejanje z dovolj veliko gotovostjo doseglo zastavljene cilje in izboljšalo zdravje prebivalstva. Skozi leta so se z izkušnjami, razvojem znanosti in tehnologije ta merila izhodiščna izpopolnjevala, vendar še danes ostajajo aktualna in so vključena v nova, konsolidirana merila. Zadnja konsolidirana merila je zapisal Dobrow leta 2018, vsega skupaj 12 meril daje dodaten poudarek merilom za implementacijo organiziranega presejanja, saj se je z leti izkazalo, da je implementacija izjemno kompleksna in pogosto neuspešna, kljub zadostnim dokazom o upravičenosti priporočenega presejalnega programa. Konsolidirana merila so razdeljena v tri večje sklope:

- **Merila za ustreznost bolezni:** Poznati moramo epidemiološke značilnosti bolezni, ki mora predstavljati pomemben javnozdravstveni problem (pravilo 1), njen naravni potek pa mora omogočati zgodnjo odkrivanje bolezni v predklinični fazi, ko še ne povzroča simptomov in je zato posameznik ne bi mogel zaznati sam (pravilo 2), poleg tega je nujno jasno definirati ciljno skupino (npr. starost in spol), pri čemer moramo biti sposobni identificirati vse posameznike, ki tej skupini pripadajo (z namenom, da jih povabimo na presejalni pregled) (pravilo 3).
- **Merila za ustreznost/zanesljivost presejalnega testa in nadaljnje obravnave:** Imeti moramo presejalni test, ki je ustrezno zanesljiv (dobro loči zdrave in bolne) in sprejemljiv tako s strani ciljne populacije kot zdravstvenega sistema (ni predrag, je dostopen in je učinkovit) (pravilo 4), jasno moramo določiti mejno vrednost presejalnega testa, pri kateri posameznik potrebuje diagnostični test in morebitno nadaljnjo obravnavo (pravilo 5). Poleg tega morajo biti na voljo priporočila (strokovne smernice) za nadaljnjo obravnavo posameznikov s pozitivnim presejalnim testom, ki vključujejo diagnostiko, zdravljenje in spremljanje po zdravljenju. Posamezniku, ki se vključi v presejanje, mora biti po pozitivnem presejalnem testu na voljo celostna obravnava, ki je dostopna in sprejemljiva s strani vseh deležnikov in ki zagotavlja boljši izid bolezni, kot če bi jo odkrili po naravni poti, brez presejanja (na primer boljša kakovost življenja in boljša prognoza). Udeleženci presejanja morajo razumeti in se strinjati z bremenom presejanja, čim manj jih moramo obremenjevati z napačno pozitivnimi ali negativnimi rezultati (pravilo 6).

- **Sistemska/programska merila za uspešno implementacijo programa v prakso:** Na voljo morajo biti vsi viri (finančni, kadrovski, znanje, oprema, računalniška podpora in druga infrastruktura), ki so nujni za nemoteno delovanje programa (angl. *operational readiness*) in pravočasen dostop posameznika do vseh ravni organiziranega presejanja (presejanje, dodatna diagnostika, zdravljenje in spremljanje po zdravljenju (pravilo 7). Program naj bo centralno koordiniran in čim boljše integriran s sistemom zdravstvenega varstva na način, da bo prav vsakemu posamezniku omogočal optimalno kontinuiteto oskrbe (pravilo 8). Vsi elementi presejanja morajo biti strokovno, socialno in etično sprejemljivi tako za ciljno skupino kot družbo in stroko, obstajati morajo učinkovita orodja za informirano odločanje posameznikov glede posameznih korakov v presejanju (pravilo 9). Obstajati morajo trdni dokazi, da so prednosti organiziranega presejanja večje kot njegovi neželeni učinki. Ciljna populacija in družba morajo biti s tem seznanjeni in ravnovesje mora biti za njih sprejemljivo (pravilo 10). Izdelana mora biti stroškovna ocena presejalnega programa (implementacije, izvajanja in vzdržnosti), pri čemer je treba vedno preveriti, ali lahko zelene rezultate bolje in ceneje dosežemo z drugimi intervencijami (na primer primarno preventivo, izboljšano prepoznavo zgodnjih znakov bolezni, boljšim zdravljenjem) (pravilo 11). Določiti je treba merljive cilje (kazalnike) presejalnega programa in za redno spremljanje kakovosti dela in kazalnikov učinkov programa na zdravje zagotoviti poseben informacijski sistem ter financiranje (pravilo 12).

2.3 Pot odločanja

V tem poglavju so zapisana izhodišča za sistematično presojo pobud za implementacijo novih organiziranih presejalnih programov v Sloveniji, ki jih bomo v skladu z načeli zgoraj opisane teorije pripravljeno organizacij in družbe na spremembo dali v razpravo in uskladili v širšem krogu deležnikov.

Presoja se prične s **pobudo** za implementacijo novega presejalnega programa, ki jo na DKP na standardnem obrazcu naslovi pobudnik.

1. faza: DKP izvede **hitro presojo pobude** v skladu z merili za hitro presojo pobude. Hitra presoja se lahko zaključi bodisi z zavrnitvijo (DKP izda sklep o zavrnitvi pobude z obrazložitvijo) ali prehodom v naslednjo fazo.

2. faza: DKP izvede **analizo deležnikov** (angl. *stakeholder analysis*) predlaganega programa in na podlagi rezultatov te analize imenuje **Delovno skupino za presojo pobude (DSP)**. DSP izvede **analizo stanja** (angl. *situational analysis*), v okviru katere pretehta, ali je presejanje pravi odgovor na zdravstveni problem, tako v luči slovenskega zdravstvenega sistema kot alternativnih strategij obvladovanja bolezni, kot na primer ukrepov primarne preventive,

zgodnjega odkrivanja na podlagi simptomov ali zdravljenja. Če bo DSP ocenila, da je presejanje pravi odgovor na konkreten zdravstveni problem, oblikuje jasne **cilje presejanja** in **okvir vrednot**, ki jim mora presejanje slediti. Faza se zaključi bodisi z zavrnitvijo (DPK izda sklep o zavrnitvi pobude z obrazložitvijo) ali prehodom v naslednjo fazo.

3. faza: DPK imenuje strokovnjake, ki proučijo **upravičenost presejanja z vidika ustreznosti bolezni, znanstvenih dokazov, etičnih vprašanj in ravnovesja med prednostmi in škodo**, ki jo presejanje lahko povzroči udeležencem ali zdravstvenemu sistemu. Strokovnjaki poročajo DSP, ki nato multidisciplinarno presoja, ali predlagano presejanje izpolnjuje znanstvena merila za upravičenost presejanja in svoje mnenje z utemeljitvijo predloži DKP. Faza se zaključi s priporočilom DPK glede upravičenosti uvedbe presejanja z vidika znanstvenih in etičnih meril ter razmerja med koristmi in škodo presejanja, s katerim se nadaljnji proces odločanja ustavi ali nadaljuje.

4. faza: DPK imenuje strokovnjake, ki proučijo **upravičenost presejanja z vidika implementacije in stroškovne učinkovitosti**. Strokovnjaki poročajo DSP, ki nato multidisciplinarno presoja, ali predlagano presejanje izpolnjuje implementacijska merila za upravičenost presejanja, in svoje mnenje z utemeljitvijo predloži DKP. DPK nato **presoja upravičenost presejanja z vidika tako znanstvenih kot implementacijskih meril**, s katerimi mora med drugim odgovoriti na vprašanje, ali bo predlagano presejanje z dovolj veliko gotovostjo doseglo zastavljene cilje ob upoštevanju dogovorjenih vrednot. Faza se zaključi s priporočilom DPK glede upravičenosti uvedbe presejanja z vidika znanstvenih in implementacijskih meril, s katerim se nadaljnji proces odločanja ustavi ali nadaljuje.

5. faza: DSP pripravi **implementacijski načrt**, ki med drugim vsebuje Programske smernice novega presejalnega programa (kot jih zahteva Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka) in analizo stroškovne učinkovitosti (ki je bila pripravljena v 4. fazi). Implementacijski načrt se po potrditvi DPK vložijo na Zdravstveni svet. Faza se zaključi z **mnenjem Zdravstvenega sveta**.

DKP ali DSP lahko zaprosita pobudnika za dopolnitve pobude, dodatna pojasnila, reference ali karkoli drugega, kar je pomembno za informirano presojo o upravičenosti presejanja. Strokovnjaki, ki jih DKP vključi v presojo zaradi njihovih specialnih znanj, so lahko člani DKP, DSP ali pa so to drugi strokovnjaki, tako iz Slovenije kot tujine. DSP ali DPK v proces presoje vključi tudi bolnike in predstavnike ciljne skupine predlaganega presejalnega programa (angl. *community jury*), ki v 3. fazi s pomočjo infografike, na kateri so prikazane zdravstvene koristi in škoda predlaganega presejanja, presojujejo o tem, ali je presejanje z njihovega vidika upravičeno ali ne, ter v 4. fazi na podlagi izrisane poti posameznika skozi presejalni program podajo mnenje, ali je predlagana pot za njih sprejemljiva oziroma kako bi jo lahko izboljšali z namenom, da bi

se programa udeležilo čim več posameznikov iz ciljne skupine in da bi posamezniki s pozitivnim presejalnim testom v čim večji meri sledil priporočilom za nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje. DSP ali DPK v proces vključi tudi širše skupine strokovnjakov tistih strok, ki so predvideni izvajalci predlaganega programa (**Razširjene strokovne kolegije**), ki v 4. fazi na podlagi izrisane klinične poti in simulacije obremenitve posameznih izvajalcev podajo mnenje, ali je presejanje z njihovega vidika izvedljivo v praksi, in predlagajo rešitve za lažjo izvedljivost. **Priporočila DPK** so vedno najprej preliminarna, končna postanejo po pregledu in usklajevanju s člani DPK in drugimi strokovnjaki, ki sodelujejo pri presoji.

2.4. Uvajanje novega programa

Ko Zdravstveni svet izda pozitivno mnenje:

- Se obstoječi Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19) dopolni z novim organiziranim presejalnim programom.
- Upravljavec novega presejalnega programa je zadolžen za vpeljevanje programa v prakso v skladu z načrtom implementacije, za svoje delo je odgovoren in poroča Usmerjevalnemu odboru za presejalne programe.
- Ministrstvo za zdravje dopolni predlog Splošnega dogovora z utemeljitvijo uvedbe novega presejalnega programa ter zagotovi potrebna dodatna sredstva za financiranje v okviru 25. člena SD za tekoče leto.
- Minister za zdravje imenuje v DPK vodjo novega presejalnega programa.

Zaradi kontekstualnih značilnosti okolja, v katerega presejanje uvajamo, in zaradi tendence precenjevanja zdravstvenih koristi in podcenjevanja zdravstvene škode rezultatov randomiziranih nadzorovanih raziskav ali rezultatov dobro delujočega programa iz drugega okolja (države) ne moremo in ne smemo samo prenesti v drugo okolje, temveč je treba v okviru **implementacijske pilotne raziskave** (npr. v randomiziranem pragmatičnem skupnostnem poskusu) preveriti, ali novo organizirano presejanje v danem okolju lahko dosega zastavljene cilje in pričakovano razmerje med koristmi in škodo. Preveriti je potrebno, ali je organiziran program, v katerega bo vključenih zelo veliko prebivalcev, izvedljiv in vzdržen v danem okolju na način, kot predvideva implementacijski načrt, tudi z vidika potrebe po virih in infrastrukturi. Prav tako je treba oceniti stroškovno učinkovitost v praksi, ki je odvisna od odzivnosti ciljne populacije, kakovosti storitev, upoštevanja strokovnih priporočil s strani posameznikov in izvajalcev ipd. Rezultati implementacijske pilotne raziskave se uporabijo za izboljšavo implementacijskega načrta, pred nadaljnjim širjenjem programa na državno raven.

3. Zaključek

Z namenom, da Slovenija še naprej ostane ena izmed vodilnih držav v Evropi, ki svojim prebivalcem nudi vsa z dokazi podprta organizirana presejanja za rake, in s ciljem, da bomo z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb in raka zmanjšali breme teh rakov v Sloveniji, je minister za zdravje 18. junija 2020 imenoval Državno komisijo za presejalne programe. DKP bo presojala o upravičenosti za uvrstitev novega presejalnega programa med pravice obveznega zdravstvenega zavarovanja z vidika strokovne upravičenosti in načrta implementacije. Presoja bo potekala sistematično, ob upoštevanju dogovorjenega okvirja vrednot, multidisciplinarno z vključevanjem vseh deležnikov in večfazno, zaključena bo v dogovorjenem času po začetku presoje.

Pogoja za učinkovito delo DKP sta zagotovitev pravne podlage za delovanje DKP, v okviru obstoječega Pravilnika o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka, Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19, ter zagotovitev virov za delovanje DKP.

DKP za svoje delo potrebuje jasne in zapisane usmeritve, ki jih bo v sodelovanju z drugimi deležniki in strokovnjaki pripravila v prvem letu delovanja. Sem sodijo merila, kdo je lahko pobudnik novega presejanja; usklajeno pot za odločanje, tudi glede na to, kaj je izvedljivo in optimalno v obstoječem zdravstvenem sistemu z viri, ki se lahko alocirajo za ta namen; standarden obrazec za pobudo za implementacijo novega presejalnega programa; protokol analize deležnikov predlaganega presejalnega programa; protokol za pripravo okvirja vrednot, ki jim mora presejanje slediti; merila za hitro presojo pobude; znanstvena merila za presojo pobude; implementacijska merila za presojo pobude; merila za končno presojo pobude in razmerje med pričakovanimi koristmi in škodo, ki jo predlagano presejanje lahko povzroči posameznikom, populaciji ali zdravstvenemu sistemu; umešenos in financiranje pilotnega poskusa organiziranega presejanja v pot odločanja in pot implementacije programa; poslovnik delovanja DKP in DSP.

Viri in literatura

- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008; 86:317–9.
- Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. 2018; 142:44–56.
- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union* 2003; 878:34–8.
- Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ*. 2018; 190:E422–E429.
- Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 2019; 76:142–150.
- Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 10.1038/s41571-020-0388-9.
- Sagan A, McDaid D, Rajan S, et al. Policy Brief 35: Screening. When is it appropriate and how can we get it right. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.
- Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.
- Weiner BJ. A theory of organizational readiness for change. *Implement Sci*. 2009; 4:67.
- Wilson J, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.

AVTORJI PRISPEVKOV ZA 33. ONKOLOŠKI VIKEND

Tina Bregant

Ministrstvo za zdravje

Mojca Florjančič

Onkološki inštitut Ljubljana

Kristijana Hertl

Onkološki inštitut Ljubljana

Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Jarm

Onkološki inštitut Ljubljana

Tine Jerman

Onkološki inštitut Ljubljana

Maksimiljan Kadivec

Onkološki inštitut Ljubljana

Tatjana Kofol Bric

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana

Mateja Kurir Borovčič

Onkološki inštitut Ljubljana

Veronika Kutnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Tanja Mate

Ministrstvo za zdravje

Dominika Novak Mlakar

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Tomaž Smrkolj

UKC Ljubljana

Bojan Tepeš

AM DC Rogaška

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo SZD

Vesna Zadnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

XXXIII. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:

S satelitskim simpozijem sta sodelovala:

Pfizer in Sanofi

Drugi podporniki:

Amgen

Astrazeneca

Boehringer Ingelheim RCV

Eli Lilly

Merck

Onkološki inštitut Ljubljana

Pfizer, podružnica Ljubljana

PharmaSwiss

Roche, farmacevtska družba d.o.o.

Servier Pharma

KAR STOJI ZA ZDRAVILOM MVASI® NAREDI RAZLIKO

Izkušnje s področja bioloških zdravil in strokovno znanje družbe Amgen stojijo za vsemi našimi zdravili. Bevacizumab družbe Amgen vam vliva zaupanje in zanesljivost preskrbe.^{1-3*}



*Zdravilo MVASI® je odobreno kot podobno biološko zdravilo zdravilu AVASTIN® in se odmerja in aplicira enako kot zdravilo AVASTIN®. Terapevtske indikacije zdravila MVASI® ne vključujejo naslednje uporabe:

- Kombinacije zdravila MVASI® s paklitakselom za bolnice s ponovitvijo epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma, rezistentnega na platino.

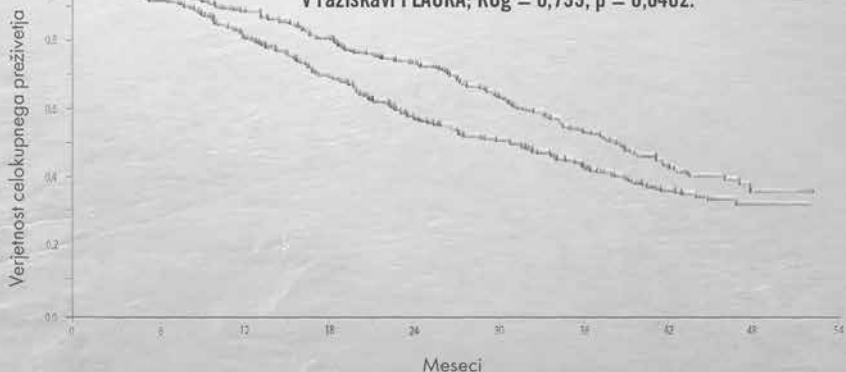
AMGEN®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročanje o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

1. MVASI® (bevacizumab) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Avg 2020. 2. AVASTIN® (bevacizumab) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Nov 2019. 3. Amgen® Inc. Annual Report, Form 10-K 2018. Dostopno na: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/318154/000031815419000008/amgn-12312018x10kq42018.htm>. Dostopano 24. februarja 2020.

TAGRISSEO PRELOMNICA V ZDRAVLJENJU Mediana OS 38,6 m v PRIMERJAVI z 31,8 m

Zdravilo Tagrisso v primerjavi z gefitinibom/erlotinibom
v raziskavi FLAURA; Rog = 0,799, p = 0,0462.1



OS, celokupno preživetje; EGFR, receptor za epidermalni rastni faktor; NSCLC, nedrobnocelični rak pljuč; m, meseci; KO₀₋₂, razmerje ožročenosti

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli donosem neželjenemu učinku zdravila.

TAGRISSEO 40 mg filmsko obložene tablete / TAGRISSEO 80 mg filmsko obložene tablete

STAVTA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 ali 80 mg osimertiniba. **INDIKACIJE:** Zdravilo Tagrisso je kot monoterapijo indicirano za prvi liniji zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, katerega receptor za epidermalni rastni faktor ima aktivirajočo mutacijo in za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo TP53. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uvesti zdravnik, ki ima uskušnje z zdravljenjem raka. Pri odločitvi o uporabi zdravila Tagrisso je treba določiti stanje mutacij EGFR v vzorcu tumorja ali plazme z uporabo validirane testne metode. Priporočeni odmerjek je 80 mg osimertiniba enkrat na dan na neprekinjenih bolnikih ali nesprejemljivih bolnikih učinkov. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob istem času. Glede na vrstno in prenosilnost pri posameznem bolniku je lahko potrebno prekletno odmerjanje in/ali zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je treba odmerjek zmanjšati na 40 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki po zmanjšanju odmerka zdravila ne presegajo, je treba osimertinib in razmisli o drugem terapiji. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerjek in učinkovitost zdravila nista ogroženi pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Na podlagi kliničnih študij in populacijske farmakokinetične analize prilagoditve ni potrebna pri bolnikih z blago ali z zmerno okvaro jeter. Varnost in učinkovitost tega zdravila nista ogroženi pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic (ločnik kreatinina manj kot 15 ml/min, značilno po Cockcroft-Crowley enačbi) in pri bolnikih na dializi. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilo učinkovino ali katerikoli pomožna snov. Sprejemanje se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri odločitvi o uporabi zdravila Tagrisso za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastatskega NSCLC je pomembno določiti stanje mutacije TP53/EGFR. Opreavi je treba validirano preskavo tumorske DNK, dobljene iz vzorca tkiva, ali tumorske DNK v obliki cirkulirajočega DNK (ctDNA - circulating tumor DNA), dobljene iz vzorca plazme. Določitev prisotnosti mutacije TP53 v vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom Tagrisso. O prisotnosti mutacije TP53 v vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom Tagrisso. **OPREVIDNOSTI:** Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da se pri 3,9% od 1142 bolnikov, ki so v študiji FLAURA prejeli zdravilo Tagrisso, opazili so kisle, življenjsko ogrožajoče in kisle smrtne primarne intersticijske bolezni pljuč (IBP) ali nadležnih učinkov, podobnih IBP (npr. pnevmoniti), so poročali. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo SIS, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISSO nemudoma prekiniti ali končati. Podaljšanje intervala QTC: Bolnikom, zdravilom z zdravilom Tagrisso, se pojavi podaljšanje intervala QTC. Takšno podaljšanje lahko poveča tveganje za ventrikularno tahikardijo (npr. torsade de pointes) ali nesadno smrt. Uporabi osimertinib se je treba pri bolnikih s prejetim srednjem dolgačim intervalu QT izogniti, če je to mogoče. O rednih kontrolnih elektrokardiogramih (EKG) in elektrolitih je treba razmisliti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami in prejemnikih zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QTC. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki imajo interval QTC podaljšano preko 500 msec na vsaj 2 ločnih posnetkih EKG, in ga ne uporabljajte, sklerin in interval QTC manj kot 481 msec zlasti med 481 msec na vsaj 2 ločnih posnetkih EKG, in ga ne uporabljajte, sklerin in interval QTC manj kot 481 msec zlasti med 481 msec ali več. Potem zahte zdravilo Tagrisso znova uporabljati s manjšim odmerkom. Trojno uklinično zdravljenje z osimertinibom, če se bolnik pogaj podaljšanje intervala QTC v kombinaciji s čimer koli od naslednjega: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne motnje srčnega ritma. Sprejemati v blagostni stadij. Pri bolnikih s srčnim dejavniki tveganja in bolnikih s stanji, ki praznujejo IVEF, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem IVEF izhodno in med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki ali simptomi, je treba razmisliti o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem IVEF. Keratitisa so poročali pri 0,7% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v študiji FLAURA in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitisa (npr. rdečina, solzjenje, občutljivost na svetlobo, zamajen vid, bolečina v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma napotiti k specializirani oftalmologu. Stročni in ledvinski sistem: Pri bolnikih starih nad 65 let ali bolnikih z ledveno maso pod 50 kg je lahko prisotno povečano tveganje za pojav ledbenih učinkov 3. ali višje stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **MESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost osimertinibu. Osimertinib lahko poveča izpostavljenost substratom BCRP in P-glikoproteina (Pgp). Študije in vitro so pokazale, da poteka prenosna I faze osimertiniba pretežno s CYP3A4 in CYP3A5. Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da bi zavezni CYP3A4 vplivali na izpostavljenost osimertinibu. Dodatni katalizatorski encimi niso odprti. Podatki klinične farmakokinetične študije o sočasni uporabi z ritonavirjem kažejo, da se pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, rifampicina, karbamazepina) in zdravila Tagrisso pripravljeno izogniti izpostavljenosti osimertinibu lahko zmanjšajo tudi zmanjšanje induktorja CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil), zato jih je treba uporabljati previdno oziroma se jim je treba izogniti, če je mogoče. Klinični podatki, ki bi omogočili priporočila za prilagoditev odmerka zdravila Tagrisso, ni na voljo. Sočasna uporaba feniltoin je kontraindicirana. Glede na podatke klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi zdravila Tagrisso in rosuvastatin ter ostalih zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od BCRP in imajo ozek terapevtski indeks, treba bolnika skrbno spremljati glede znakov spremenjenega prenosila zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu med prejetjem zdravila Tagrisso. Tveganje za manjšo izpostavljenost hormonam kontracepcije ni mogoče izključiti. Bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, katerih odstranjevanje je odvisno od Pgp in imajo ozek terapevtski indeks (npr. diazepam, dabigatran, in ciklosporin), je treba skrbno spremljati glede znakov spremenjenega prenosila zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu in/ali zmanjšane izpostavljenosti zdravila Tagrisso. **NEŽELJENI UČINKI:** Podatki iz dveh randomiziranih študij III. faze (FLAURA - prva linija in AURA3 - druga linija) in iz več študij z eno samo skupino [AURA2 in AURA2 - druga linija ali več] in eni študiji I faze (AURA1 - prva linija ali več) kažejo povečanje izpostavljenosti zdravilu Tagrisso pri 1142 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in pozitivno mutacijo EGFR. Večina neželjenih učinkov je bila glede na resnost 1. ali 2. stopnje. Nagopostjo neželena učinka zdravila sta bila driska (49%) in zaprtost (47%). V obeh študijah skupaj je bilo neželjenih učinkov 3. stopnje 9,7% in 4. stopnje 0,9%. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželjenih učinkov odmerjek zmanjšali 21% bolnikov. Likvidne uporabe zdravila zaradi neželjenih učinkov je bilo 4,3%. Zelo pogosti neželena učinka driska, stomatitis, rdečina, suha usta, porumenelost, vnetje ter zmanjšana števila trombocitov, levkocitov in nevtrofilov. Pogosti neželni učinki, intersticijska bolezen pljuč, vrtoglavost in vsebinska AV/AVP perforacija pretni omoti za enkratni odmerjek. Sklate z 28 x 1 tableto (4 prestavi omoti). **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** junij 2020 (S10991) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Svedertorje, Švedska

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana

1. Ramlowicz JS. Osimertinib vs comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR advanced NSCLC (FLAURA). Final overall survival analysis [oral presentation]. Predstavitelja na: European Society of Medical Oncology, September 27/October 1, 2019, Barcelona, Spain. Abstract 18AS.

Podaljšajmo, kar lahko.



Dokazano podaljša celokupno preživetje (OS) na več kot 1 leto (12,6 mesecev VARGATEF® + docetaxsel v primerjavi z 10,3 mesecev placebo + docetaxsel; HR: 0,83 [95% CI 0,70 - 0,99]; P = 0,0359) pri bolnikih, ki ga prejemajo v kombinaciji z docetaxselom, z lokalno napredovalim, metastatskim ali lokalno ponovljivim nedrobnočeličnim pljučnim rakom (non-small cell lung cancer – NSCLC) s histologijo adenokarcinoma po kemoterapiji prve izbire.^{1,2}

Vargatef 100 mg mehke kapsule, Vargatef 150 mg mehke kapsule

Sestava: ena mehka kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba oz. 150 mg nintedaniba (v obliki esilata). Vsebuje 1,2 mg oz. 1,8 mg sojinega lecitina. **Terapevtske indikacije:** indicirano v kombinaciji z docetaxselom za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim, metastatskim ali lokalno ponovljivim nedrobnočeličnim pljučnim rakom (NSCLC) s histologijo adenokarcinoma po kemoterapiji prve izbire. **Odmerjanje in način uporabe:** zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil. Priporočeni odmerek nintedaniba je 200 mg 2x/dan, ki ga je treba jemati v približno 12-urnem razmiku, od 2. do 21. dne standardnega 21-dnevnega cikla zdravljenja z docetaxselom. Bolnik ne sme vzeti Vargatefa istega dne, ko prejme kemoterapijo z docetaxselom (to je 1. dne). Če bolnik pozabi vzeti priporočeni odmerek nintedaniba, naj ga začne ponovno jemati ob naslednjem načrtovanem času. Posameznih dnevni priporočenih odmerkov nintedaniba ni dovoljeno povečati, zato da bi nadomestili pozabljene odmerke. Ne smete prekoračiti niti največjega priporočenega dnevnega odmerka 400 mg. Bolniki lahko z zdravljenjem z nintedanibom nadaljujejo po prekinitvi docetaxsela, dokler so vidne klinične koristi ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. **Prilaganje odmerka:** začetni ukrep za obravnavo neželenih učinkov ječasna prekinitev zdravljenja z nintedanibom, dokler specifični neželeni učinek ne bo izvenel do ravnini, ki omogoča nadaljevanje zdravljenja (do 1. stopnje ali izhodnega stanja). Zdravljenje lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom; priporočljivo je postopno prilaganje odmerka po 100 mg na dan (to je zmanjšanje za 50 mg na odmerka) na podlagi individualne varnosti in prenašanja. Kadar neželeni učinki ne izginejo, ti, če bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg 2x/dan, je treba zdravljenje trajno ukiniti. V primeru specifičnih povišanih vrednosti AST/ALT na > 3 x ULN v povezavi z povečanjem celokupnega bilirubina na ≥ 2 x ULN in ALKP < 2 x ULN je treba zdravljenje prekiniti. Če ni ugotovljen drug razlog, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Posebne skupine bolnikov: varnost in učinkovitost pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista dokazani. Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) pa na splošno niso opazili razlike. Začetnega odmerka ni treba prilagajati bolnikovi starosti. Podatki o varnosti za črnce in Afroameričane so omejeni. Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ali z blago jetno okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati. Začetnega odmerka pri bolnikih z blago jetno okvaro (Child Pugh A) na podlagi kliničnih podatkov ni treba prilagajati. Zdravljenje bolnikov z zmerno (Child Pugh B) in hudo (Child Pugh C) jetno okvaro z Vargatefom ni priporočeno. Kapsule Vargatefa je treba zaužiti cele z vodo, najbolje s hrano, ne sme se jih žvečiti ali drobiti. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za nintedanib, aršide ali sojo ali katerokoli pomožno snov. **Previdnostni ukrepi in opozorila:** bolniki prebavil (driska, ki tesno sovпада z dajanjem docetaxsela; resni primeri driske s posledično dehidracijo in elektrolitskimi motnjami, navzea in bruhanje; zdravljenje je zato včasih treba prekiniti, zmanjšati odmerka ali trajno ukiniti), nevropatija in sepsa (tudi smrtni primeri; zato je zlasti v kombinaciji s docetaxselom potrebno spremljati krvno sliko), delovanje jeter (večja izpostavljenost pri Child Pugh A, zdravljenje pri Child Pugh B ali C pa ni priporočeno, opazene poškodbe jeter (vključno s hudo poškodbo jeter s smrtnimi izidom), tveganje za povečanje ravnini jetrnih encimov), delovanje ledvic (pozornost ob ledvični okvar/odpovedi), krvavitev (blaga do zmerne epistaksa, večina usodnih krvavitev je bila povezanih s tumorjem). Poročali so o resnih in neresnih krvavitvah (tudi smrtni izid), ki vključujejo prebavila, dihala in organe osrednjega živčnega sistema, najbolj pogoste pa so krvavitve v dihalih. V primeru krvavitve je bila razmisliš o prilagoditvi odmerka, prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja na podlagi klinične ocene), terapevtska antikoagulacija, metastaza v možganih (stabilne in aktivne metastaze v možganih), venska tromboembolija (povečano tveganje za vensko tromboembolijo, vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo), arterijski tromboembolični dogodki (pri bolnikih z IPF, z večjim srčnožilnim tveganjem, vključno z znano koronarno arterijsko boleznijo), anevризme in disekcije arterij (pred uvedbo Vargatefa je treba tveganje spodbude nastanka anevризme infal disekcij arterij skrbno preučiti pri bolnikih z hipertenzijo ali anamnezo anevризme), predirje prebavil, zapleti s celjenjem ran, vpliv na interval QT, alergijska reakcija (alergija na sojo in aršidove beljakovine), posebne populacije (izpostavljenost je večja z bolnikovo starostjo in obratno korelira s telesno maso, večja pri bolnikih azijske rase). **Interakcije:** močni zaviralci P-gp (ketokonazol, entricimoni), močni induktorji P-gp (rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka), encimi citokroma (CYP), sočasno dajanje z drugimi zdravili (sočasno dajanje nintedaniba z docetaxselom ni spremenilo farmakokinetike nobenega od zdravil v pomembnem obsegu). **Neželeni učinki:** nevropatija (vključno s febrilno nevropatijo), zmanjšani apetit, neravnovesje elektrolitov, periferna nevropatija, krvavitve, driska, bruhanje, navzea, trebušna bolečina, povečana vrednost ALT, AST in ALKP, mukozitis (vključno s stomatitisom), izpuščaji in alopecija. **Pogosti:** febrilna nevropatija, abscesi, sepsa, tromboembolija, dehidracija, zmanjšanje telesne mase, glavobol, venska tromboembolija, hipertenzija, hiperbilirubinemija, povečana vrednost GGt in prurituis. **Občasni:** miokardni infarkt, perforacija, pankreatitis, z zdravilom povzročena poškodba jeter in ledvična odpoved. **Neznana pogostnost:** anevризme in disekcije arterij, kolicis. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** Rp. **Za podrobnejše informacije glejte SPC, z dne 07/2020.**

Literatura: 1. VARGATEF® Povzetek glavnih značilnosti zdravila 2020 2. Reck M et al. Lancet Oncol. 2014;15:143-55.

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošljete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.



Boehringer Ingelheim RCV
podružnica Ljubljana
Standrova 4b, 1231 Ljubljana Črnuče

PC-SL-100280
Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: avgust 2020



Že več kot

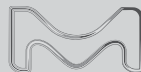


let spreminjamo življenje na bolje.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-LILLY-SI-0023, 21.3.2019

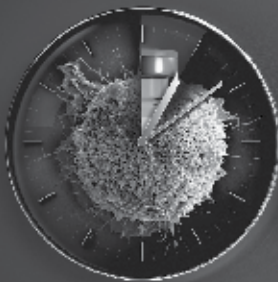
The Lilly logo, featuring the word 'Lilly' in a white, elegant, cursive script font.



Pravi čas

Izbrani bolnik

Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX
CETUXIMAB

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG, protiteleso.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platinine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m².

Kontraindikacije: Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerne reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platinine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan.

Interakcije: Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platinine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske.

Neželeni učinki: Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, dožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost.

Posebna navodila za shranjevanje: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine.

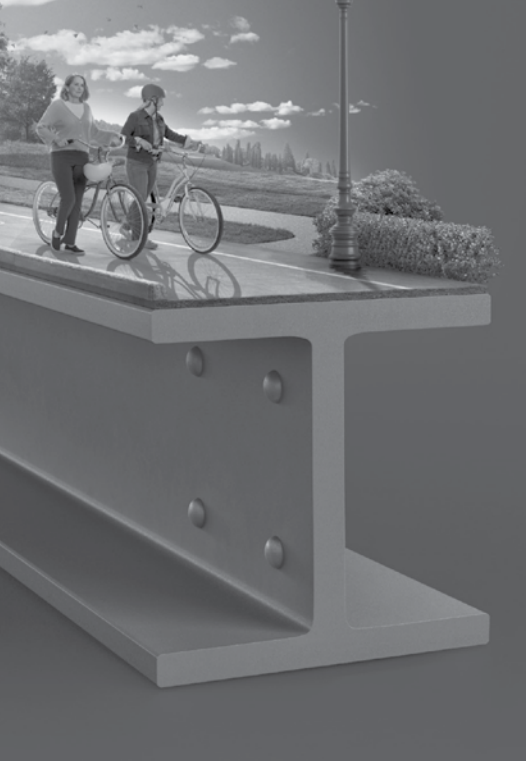
Način in režim izdaje: Izdaja zdravila je le na recept-H.

Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si



ZUAPANJE, ZGRAJENOV NA MOČI

Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega HR+/HER2- raka dojk:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (*LHRH - Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule⁽¹⁾
IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete⁽²⁾

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprosimo, da poročajo o katerikoli domnevni neželeni učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule⁽¹⁾
IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete⁽²⁾

Sestava in oblika zdravila: (1) Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg oz. 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). (2) Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonsko receptorje (HR - *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje človeškega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina. **Omejevanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka in bolezni. Priporočeni odmerki: 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1). Celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavijo nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo omejevanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1, 15 in 29. dan ter nato enkrat/mesečno glede SmPC za fulvestrant. Prilaganje odmerkov zaradi hematoloških toksičnosti: Glejte preglednico 2, zaradi hematološke toksičnosti na predjdnico 3 v SmPC-ju. Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD/pnevmonitisom) je treba zdravljenje trajno prekiniti. Posebne skupine bolnikov: *Starejši:* Prilaganje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvoro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvoro ledvic priлагanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvoro jeter je priporočeni odemek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. *Pediatricna populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. *Nadn uporab:* Peroralna uporaba. (1) Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. (2) Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. (1, 2) Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule oz. tablete zdravila je treba pogoltni cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožni snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Ženske v pred- in perimenopavzi:* Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadolibarina. *Hematološke bolezni:* Pri nevroprijetni stopnji 3 ali 4 je priporočilo prekinitve omejevanja; zmanjšanje odmerka ali odložitve začetka ciklov zdravljenja. *Bolnike pa je treba ustrezno spremljati.* ILD/pnevmonitis: Pri bolnikih se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljemo v kombinaciji z endokrinnim zdravljenjem. *Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanih respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti.* *Okužbe:* Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvoro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. (1) *Laktaza:* Vsebuje laktazo. *Bolniki z resno došno intoleranco za galaktozo, laktosno občutljivi zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.* **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** *Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba:* *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itreksanzola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefedodona, neflavinirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, so se treba izogibati. *Induktory CYP3A:* Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifamicina in šentjanževke, se je treba izogibati. *Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:* (1) Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. (2) Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. *Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:* Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odemek občutljivih substratov CYP3A z ozirom terapevtskim indeksom (npr. filanetil, ciklosporin, diltiazem, gresitramin, griseofulvin, ivabradin, everolimus, fentanyl, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. *Studije in vitro s prenašalci:* Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavnih in beljakovino odpornosti pri raku dojk. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-p (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželeni učinke. Palbociklib lahko zavira prizemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo. Zdravilo ne uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. *Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti.* Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja na moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. *Potrebna je previdnost. Neželjeni učinki:* Zelo pogosti: okužbe; nevroprijetni levdoparizmi; anemija; trombotične pomanjkanje; pomanjkanje tekoč. stomatitis; driska; bruhanje; izpuščaj; alopecija; suha koža; utrujenost; ostenja; povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Razlož. S. Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. Zdravilca specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 26.06.2020

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

IBR-09-20 "Samozastropno javnost"

HR+/HER2- = pozitiven na hormonske receptorje in negativen na receptorje človeškega epidermalnega ravnega faktorja 2.

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 26.6.2020.

Pfizer Oncology

Pfizer Luxembourg S.A.R.L., GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana

IBRANCE
palbociklib



Fragmin®

(dalteparin)

Onkološki bolniki imajo od 4- do 7-krat večje tveganje za vensko tromboembolijo v primerjavi z bolniki brez rakavega obolenja.^{1,2}

Pri približno 15 % onkoloških bolnikov se pojavi simptomatska VTE.²

Zdravilo Fragmin je edini NMH v Sloveniji odobren za podaljšano zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom.³⁻⁵

VTE = venska tromboembolija; NMH = nizkomolekularni heparin

FRAGMIN 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje

Sestava in oblika zdravila: Najtnej delavecinar, raztopina za injiciranje, napolnjene injiciralske brizge po 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml, ter ampula po 10.000 i.e./ml najtnejega dalteparina. Jakosti zdravila je podana v mednarodnih enotah anti-Xa (i.e.). **Indikacije:** Zdravljenje akutne globoke venske tromboze in pljučne embolije, nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju), podaljšano zdravljenje simptomatske venske tromboembolije (VTE) in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom, preprečevanje koagulacije v zunanjetnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficenco, preprečevanje venskih tromboembolij ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavitve endoproteze kolika, tromboprofilaksijska pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj. **Odmerjanje in način uporabe:** Hemodializa in hemofiltracija (glede na obstoje povečanje tveganja za krvavitve): ena i.v. bolusna injekcija 5.000 i.e. ali i.v. bolusna injekcija 30-40 i.e./kg, potem pa i.v. infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase/uro; ali i.v. bolusna injekcija 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija 4-5 i.e./kg telesne mase/uro. **Preprečevanje VTE ob kirurških posegih (glede na velikost tveganja):** na dan posega, 1-2 uri pred operacijo, 2.500 i.e. s.c., potem pa 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, ali 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno 5-7 dni ali dlje. Lahko damo tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 8-12 ur kasneje. Potem vsako jutro damo 5.000 i.e. **Nachtravenne operacije kolika:** 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. Lahko tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 4-8 ur kasneje. Možen je tudi kooperativni začetek: 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. V kooperacijskem obdobju 5.000 i.e. na dan, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji. Pri uporabi epiduralne ali spinalne/subarahnoidne anestezije se ga ne sme dati 1-2 uri pred operacijo, ampak mora v tihih primerih med zadnjim odmerkom Fragmina in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom Fragmina in odstranitvi epiduralnega katetra. **Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije:** 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan (enkratni dnevni odmerek ne sme presegati 18.000 i.e.) ali 100 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. **Nestabilna bolezen koronarnih arterij:** 120 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. vsakih 12 ur. Zdravljenje traj najra najmanj 6 dni. Lahko se nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e. dvakrat na dan ali 7.500 i.e. dvakrat na dan. Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljše od 45 dni. **Tromboprofilaksijska pri bolnikih z omejeno mobilnostjo:** 5.000 i.e. subkutano enkrat na dan, na splošno 12-14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. **Zdravljenje simptomatske VTE in preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom:** 1. mesec apliciramo 200 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Celotni dnevni odmerek ne sme presegati 18.000 i.e. na dan. Od 2. do 6. meseca apliciramo približno 150 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Uporabo Fragmina za indikacijo so preverjali le za zdravljenje v trajanju 6 mesecev. **Prilagoditev odmerka:** S kemoterapijo povzročena tromboembolija: št. tromboembolij < 50.000/yl = uporabo bolnika; 50.000-100.000/yl = zmajšati odmerek za 100.000/yl = znova uvesti polni odmerek. V primeru pomembne ledvične odpovedi je treba odmerek prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost najtnejega dalteparinata pri otrocih nista bili dokazani. Razmisli je treba o merjenju največjih koncentracij anti-Xa približno 4 ure po odmerku; skrbno spremljanje ravni anti-Xa je potrebno pri novorojenčkih. Po uvedbi zdravila je treba bolnika skrbno spremljati glede zapletov v zvezi s krvavitvami. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, druge nizkomolekularne heparine/ali heparin ali katerokoli pomožno snov, akutna gastroduodenalna razkida, možganska krvavitev, druge akutne krvavitve, hude motnje strjevanja krvi, akutni ali subakutni septični endokarditis, poškodbe in operacije ČŽS, oči in ušes; epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani; če se dalteparin sočasno daje v velikih odmerkih. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Previdnost je potrebna pri tromboembolijah in mlogih tromboembolij (priporočeno je določanje števila tromboembolij pred in med zdravljenjem; posebna previdnost je potrebna pri hitro nastajajočih tromboembolijah in pri hudi tromboemboliji < 100.000/yl), hudi jetrni ali ledvični okvari, nenadzorovani hipertenziji, hipertenzivni ali diabetični retinopatiji, ter zdravljenju z velikimi odmerki dalteparina pri na novo operiranih bolnikih in pri drugih stanjih s sumom na povečano tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematomov v primeru nevroaksične anestezije (epiduralne/spinalne anestezije) ali spinalne punkcije; če je antikoagulacijsko zdravljenje uporabljeno sočasno z epiduralno/spinalno anestezijo, je treba redno spremljati pojav simptomov, ki kažejo na nevrološke okvare. Profilaški odmerki Fragmina ne zadostujejo za preprečevanje tromboze na strnih zaklopkah pri bolnikih s protetičnimi strničnimi zaklopkami; uporaba za ta namen ni priporočljiva. O spremljanju antikoagulacijskega učinka dalteparina je treba razmisli pri posebnih populacijah (pediatrični bolniki, ledvična odpoved – še posebej bolniki na akutni hemodializi, zelo slabi ali bolezensko debeli bolniki, nosečnice ali bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve ali retrombozo). Lahko povzroči hiperkalemijo. Le zmerno podaljša aktivirani protrombinski čas. Ne sme se dajati intramuskularno, zaradi tveganja nastanka hematoma se je treba izogibati intramuskularni aplikaciji tudi drugih zdravil, če 24-urni odmerek dalteparina presega 5.000 i.e. Pri sočasnem trombotičnem zdravljenju zaradi miokardnega infarkta ni treba prekiniti zdravljenja z dalteparinom, vendar pa je lahko povečana nevarnost za pojav krvavitve. Klinično izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. Starši bolnikov (še zlasti bolniki, stari 30 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami, priporočeno je skrbno klinično spremljanje. **Medsedbeno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Antitrombotični, NSAID, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, antagonisti vitamina K, trombolitiki, dekstran, veliki odmerki acetilsalicylske kisline, IV nitroglicerini, veliki odmerki penicilina, sulfonilazoni, probencid, etakrinska kislina, citostatici, kinin, antihistaminiki, digitalis, tetraclikini, tobačni dim in askorbinska kislina. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Osebnostna količina podatkov pri nosečnicah ne kaže matrikacij ali fetno-/neonatalne toksičnosti. Lahko se uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno. Majhne količine zdravila dalteparina prehajajo v materino mleko; antikoagulacijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten. Tveganje za dojenčke ni mogoče izključiti. Treba se je odločiti, ali nadaljevati/prekiniti dojenje ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje s Fragminom. Glede na trenutne klinične podatke ni dokazano, da bi najtnej dalteparin vplival na plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Nima vpliva. **N neželeni učinki:** Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): blaga tromboembolija (tip 1), ki je med zdravljenjem običajno nevarizirana; krvavitve, preborno povečanje vrednosti transaminaz, podkožni hematomi na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. **Pediatrična populacija:** Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Varnost dolgotrajne uporabe dalteparina ni bila dokazana. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je in za recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 12.06.2019

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Tim J. Fraekhan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122(10): 1712-1723. 2. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *British Journal of Haematology*. 2013; 161: 764-777. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin, 12. 6. 2019. 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cleveane, 6. 5. 2020. 5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fraxiparine, 20. 5. 2019.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L - 1855, Luxembourg, Luksemburg
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

Revolucije

zahtevajo strast.

Več kot stoletje postavljamo nove standarde v diagnostiki in zdravljenju številnih bolezni. Danes nam novi viri podatkov in napredna analitika omogočajo, da zagotovimo pravo zdravljenje za pravega bolnika ob pravem času. Zato se povezujemo s tistimi, ki stremijo k istemu cilju in razumejo, da nova znanja služijo ne samo znanosti, temveč predvsem človeštvu.

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil

***Več časa za trenutke,
ki štejejo***



Kolorektalni rak

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).

Rak želodca

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf[®]. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.



Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



ISBN 978-961-7029-28-4



9 789617 029284