



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



# ZDRAVLJENJE Z EVEROLIMUSOM

Knjižica za bolnike

#### Urednik

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

#### Avtorji

dr. Simona Borštnar, dr. med.

mag. Tomaž Milanez, dr. med.

doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

dr. Breda Škrbinc, dr. med.

#### Izdal

Onkološki inštitut Ljubljana

#### Tisk

Grafika Gracer d.o.o., Celje

#### Naklada

600 izvodov

#### Oblikovanje

Bela design

#### Lektoriranje

Nataša Purkat

#### Leto izida

2019

#### Izdajo omogočil

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji

#### Koda

INT/2019/2

2. dopolnjena izdaja

## Kazalo

Uvod	4
Na splošno o everolimusu	5
<i>Kaj je everolimus?</i>	5
<i>Kako deluje everolimus?</i>	6
<i>Komu predpišemo everolimus?</i>	6
Everolimus pri zdravljenju raka ledvičnih celic	7
Everolimus pri zdravljenju nevroendokrinih tumorjev, ki izvirajo iz trebušne slinavke, prebavil ali pljuč (NET)	9
Everolimus pri zdravljenju raka dojk	11
Obvladovanje neželenih učinkov	13
<i>Kateri so najpogostejši neželeni učinki, ki jih povzroča everolimus?</i>	13
<i>Vnetje ustne sluznice</i>	14
<i>Težave z dihanjem</i>	16
<i>Okužbe</i>	18
<i>Kožne spremembe</i>	20
<i>Neželeni učinki na presnovo</i>	22
<i>Interakcije</i>	24
<i>Slabokrvnost</i>	25
<i>Splošne težave</i>	27



## Uvod

V zadnjih letih spremljamo izrazit napredek v zdravljenju rakavih bolezni. Napredek v znanosti je omogočil boljše razumevanje dogajanja v rakavi celici in s tem tudi razvoj novih učinkovitih zdravil proti raku. Medtem ko je v preteklosti zdravljenje raka temeljilo predvsem na kemoterapiji, je boljše razumevanje biologije rakave celice omogočilo razvoj tako imenovanih tarčnih zdravil. Številne, med seboj prepletene znotrajcelične signalne poti rakavi celici omogočajo preživetje in agresivno obnašanje. Tarčna zdravila so zdravilne učinkovine, ki so usmerjene proti molekulam v verigi signalnih poti. Z blokado znotrajceličnih signalnih poti želimo ustaviti rast rakavih celic in vplivati na njihovo okolje. Ker so tarče, ki so v rakavih celicah, običajno tudi v zdravih tkivih v telesu, s tarčnim zdravljenjem neizogibno povzročamo tudi neželene učinke.

Pred vami je knjižica o tarčnem zdravilu everolimus, ki vam bo v pomoč med vašim zdravljenjem. Vaš onkolog vam je everolimus predpisal, ker meni, da vam bo zdravljenje z njim koristilo. Za optimalni učinek zdravljenja je zelo pomembno, da upoštevate navodila za obvladovanje neželenih učinkov. V knjižici vam domači strokovnjaki, ki imajo večletne izkušnje z zdravljenjem z everolimusom, ponujajo koristne napotke za obvladovanje neželenih učinkov. Vaše zdravljenje bo uspešnejše, če boste ustrezno poučeni in boste priporočena navodila čim bolj upoštevali.

## Na splošno o everolimusu

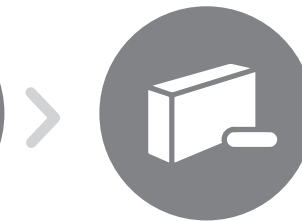
### Kaj je everolimus?

Everolimus je peroralno tarčno zdravilo. Priporočeni odmerek everolimusa je 10 mg/dan. Pri jetrni okvari vam bo vaš onkolog predpisal manjši odmerek. Tableto zmeraj zaužijte celo, s kozarcem vode ob isti uri dneva, bodisi vedno s hrano bodisi vedno brez hrane. Tablet nikoli ne žvečite, lomite ali drobite. Everolimus boste predvidoma prejemali, dokler bo zdravljenje z njim učinkovito ali do morebitnega pojava hudih, neobvladljivih neželenih učinkov. Everolimus vam lahko predpiše le zdravnik, ki je za to ustrezno strokovno usposobljen (onkolog). Pri onkologu, ki vam je zdravilo predpisal, boste opravljali redne ambulantne kontrole.

#### Everolimus zaužijte enkrat dnevno



Tableto vedno zaužijte ob isti uri dneva.



Upoštevajte odmerek, ki vam ga je predpisal onkolog.

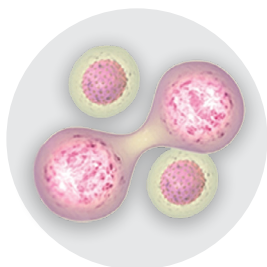


Tableto zaužijte celo, s kozarcem vode.

## Kako deluje everolimus?

Everolimus se v rakavi celici veže na beljakovino mTOR (angl. mammalian target of rapamycin). mTOR je ključna molekula v znotrajcelični signalni poti PI3K-AKT-mTOR. Ker ima mTOR ključno vlogo pri preživetju in delitvi rakave celice ter pri tvorbi novega žilja, njegova blokada z everolimusom prepreči delitev rakavih celic in njihovo oskrbo s krvjo.

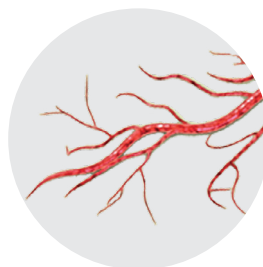
**Zaviranje beljakovine mTOR ima trojni protitumorski učinek, saj zavira:**



rast in proliferacijo celic,



celično presnovo,

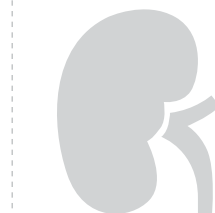


angiogenezo.

## Komu predpišemo everolimus?

Učinkovitost in varnost everolimusa sta bili preizkušani v treh velikih randomiziranih kliničnih raziskavah, v katerih je everolimus prejemale skupaj približno 1000 bolnikov z napredovalim rakom. Na podlagi izsledkov kliničnih raziskav je everolimus odobren za uporabo pri:

- bolnikov z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki je predhodno že bil zdravljen,
- bolnikov z napredovalim neuroendokrinim tumorjem, ki izvirajo iz trebušne slinavke, prebavil ali pljuč,
- pomenopavznih bolnicah z napredovalim rakom dojke, katerih rak izraža hormonske receptorje.



## Everolimus pri zdravljenju raka ledvičnih celic

Rak ledvičnih celic je predvsem posledica okvare dednega materiala ledvičnih celic, kar, med drugim, privede do nenadzorovane rasti in pomnoževanja rakavo spremenjenih celic. Te se v ledvici namnožijo v tumorsko tvorbo, ki v začetnih fazah bolezni lahko ostane omejena na ledvico, lahko pa se že kmalu začne neposredno vraščati v okolna tkiva in/ali se po krvi in limfnem sistemu širiti tudi v druge organe. Rakave celice se v oddaljenih organih namnožijo in tvorijo t.i. razsevke (metastaze). Raka ledvic v začetni, lokalno omejeni fazi bolezni lahko pozdravimo, zdravljenje je praviloma operativno in najpogosteje zajema odstranitev dela ledvice ali ledvice v celoti. Z lokalnim širjenjem, predvsem z razsevanjem rakavih celic po telesu, postane rak ledvičnih celic neozdravljiva bolezen. V tem primeru bolezni ne moremo več v celoti pozdraviti, ampak jo lahko zazdravimo, kar pomeni, da za določen čas umirimo in upočasnimo njeno nenadzorovano širjenje.

Za zdravljenje bolnikov z razširjenim rakom ledvic imamo na voljo več skupin tarčnih zdravil, uporabljamo jih v določenem sosedstvu, ki se je izoblikovalo na podlagi izsledkov velikih mednarodnih kliničnih raziskav.

Everolimus se je izkazal kot učinkovit v zdravljenju bolnikov z rakom ledvičnih celic, potem ko bolezen napreduje med predhodnim zdravljenjem ali po njem z enim ali več zdravili iz drugih skupin tarčnih zdravil. Everolimus je torej potencialno učinkovit v drugi ali celo tretji liniji zdravljenja. To je pokazala mednarodna klinična raziskava RECORD-1, ki je zajela 416 bolnikov z napredovalim rakom ledvičnih celic po predhodnih tarčnih zdravljenjih. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je bila zdravljena z 10 mg everolimusa dnevno, oziroma skupino, ki je prejela placebo. V skupini, zdravljeni z everolimusom, je bil ugotovljen pomembno podaljšan srednji čas do ponovnega napredovanja bolezni (4,9 oziroma 1,9 meseca) in 36-odstotni delež bolnikov s 6-mesečnim preživetjem brez napredovanja bolezni (pri placebo je bil delež 9-odstoten). Zdravljenje z everolimusom je prineslo tudi nekaj neželenih učinkov, večinoma blage do zmerne stopnje, zaradi čezmerno izraženih neželenih učinkov je zdravljenje predčasno prekinilo 13 odstotkov bolnikov.



## Everolimus pri zdravljenju neuroendokrinih tumorjev, ki izvirajo iz trebušne slinavke, prebavil ali pljuč (NET)

Neuroendokrini tumorji (NET) se razvijejo iz celic neuroendokrinega sistema, ki so v številnih organih človeškega telesa. 64 odstotkov neuroendokrinih tumorjev najdemo v prebavnem traktu, 28 odstotkov v dihalnem sistemu, preostalih 8 odstotkov pa pripada neuroendokrinim tumorjem ščitnice (medularni karcinom), kože (karcinom Merkllovih celic), nadledvičnice (neuroblastom), živčnih celic (paragangliom) in drugim, še redkejšim lokalizacijam.

Neuroendokrini tumorji prebavnega trakta (GEP-NET) se lahko pojavijo v vseh življenjskih obdobjih, z največjo pogostostjo po petdesetem letu starosti. Izjema je karcinoid slepiča, ki se običajno pojavlja v četrtem desetletju starosti. Malce pogostejši je pri moških kot pri ženskah. Bolnike z GEP-NET delimo v dve skupini glede na hormonsko aktivnost oziroma neaktivnost tumorja. Klasični primer GEP-NET je karcinoid, ki je značilen za dve tretjini vseh tumorjev. V približno tretjini primerov sprošča serotonin (lahko tudi histamin, tahikinin), v preostalih dveh tretjinah pa ne. Klinična slika karcinoidov je zato v tretjini primerov »klasična«, s simptomi karcinoidnega sindroma (oblivanje z vročico, driska, krči v trebuhu, potenje, bronhospazem, palpitanje in pozneje tudi zapleti na srčni mišici).

Pri obravnavi bolnika s sumom na GEP-NET je slikovna preiskava izbora CT ali MRI s scintigrafijo z oktreatidom (Octreoscan®). Zadnja ima v diagnostiki karcinoidov kot samostojna slikovna preiskava najvišjo senzitivnost, njen pozitiven rezultat pa napoveduje učinek somatostatinskega zdravljenja. V laboratorijski diagnostiki uporabljamo kromogranin (CgA) in 5-hidroksiindolocetno kislino (5-HIAA).

Operativni poseg ima pomembno vlogo v omejeni in razširjeni obliki neuroendokrinih tumorjev.

V primeru omejene bolezni operativni poseg pomeni možnost popolne ozdravitve in možnost 5-letnega preživetja je 80–100 odstotkov. Pri metastatski bolezni kirurška resekcija v smislu popolne ozdravitve ni izvedljiva, vendar sta kirurški poseg in maksimalna odstranitev tumorske mase običajno priporočljiva zaradi boljše kontrole simptomov in s tem boljše kakovosti življenja obolelih.

Pri razširjenih oblikah predpisujemo sistemsko zdravljenje. Šele z razvojem dolgodelujočih (LAR) oblik analogov somatostatina, ki omogočajo enkrat mesečno aplikacijo, je zdravljenje postalo preprostejše in dostopnejše. Zdravljenje z oktreatidom vpliva na: simptome (manj drisk, manj obilvanj), laboratorijske vrednosti (znižanje 5-HIAA in kromogranina) in čas do progressa (podaljšanje). Kadar tovrstno zdravljenje ni indicirano ali ni uspešno, bolnike zdravimo z everolimusom. Zdravljenje z everolimusom je v dveh kliničnih raziskavah zdravljenja napredovalih NET uspešno zavrlo rast tumorjev – v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo je zdravljenje čas do ponovnega napredovanja bolezni podaljšalo za pol leta. Zdravljenje lahko v primeru izrazitejših simptomov predpišemo tudi skupaj z dolgodelujočimi analogi somatostatina.



## Everolimus pri zdravljenju raka dojk

Everolimus je primeren za pomenopavzne bolnice s hormonsko odvisnim metastatskim rakom dojk. Metastatski rak pomeni, da so rakave celice ne le v dojkah, ampak tudi v oddaljenih organih, največkrat v kosteh, pljučih in jetrih. Približno 6 odstotkov bolnic ima metastatsko bolezen ob postavitvi diagnoze, pri 20–30 odstotkih bolnic pa se oddaljeni zasevki razvijejo pozneje. Metastatski rak dojk je kronična in ponavljajoča se bolezen, ki jo zaznamujejo izboljšanja (remisije) in poslabšanja (relapsi).

Hormonsko odvisna bolezen pomeni, da so v rakavih celicah estrogenski in/ali progesteronski receptorji. Tako vrsto raka dojk ima tri četrtine pomenopavznih bolnic. Rast rakavih celic je spodbujena z ženskim spolnim hormonom estrogenom, zato bolnice zdravimo s hormonsko terapijo, ki prepreči vezavo estrogenov na hormonske receptorje ali znižuje ravni teh hormonov. To imenujemo hormonska terapija, ki je najpomembnejši in najuspešnejši način zdravljenja hormonsko odvisnega metastatskega raka dojk. Uporabimo lahko več vrst hormonske terapije, kot so tamoksifen, zaviralci aromataz z nesteroidno in steroidno strukturo ter fulvestrant in megestrol acetat. Pričakovana trajanja remisij so različna, od nekaj mesecev do več let. Rakave celice prej ko slej žal postanejo odporne (rezistentne) na hormonsko terapijo.

Everolimus pri raku dojk deluje skupaj s hormonsko terapijo z zaviralcem aromataze s steroidno strukturo eksemestanom. Everolimus omogoči, da so rakave celice ponovno občutljive na hormonsko terapijo. Velika klinična raziskava je pokazala, da dodatek everolimusa eksemestanu v primerjavi s samim eksemestanom podvoji čas do napredovanja bolezni. Srednji čas trajanja odgovora (to je čas, ko je obseg bolezni ostal enak ali se je skrajšal) je bil skoraj osem mesecev, če so bolnice prejemale obe zdravili, in samo dobre tri mesece, če so prejemale samo eksemestan. Za to kombinacijo se onkologi odločamo po vsaj eni predhodni hormonski terapiji, jemlje pa se, dokler se obseg bolezni zmanjšuje ali ostaja vsaj enak. Med zdravljenjem s kombinacijo everolimusa in eksemestana skrbno spremljamo morebitne neželene učinke, najpogostejši med njimi so opisani v naslednjih poglavjih knjižice, in po potrebi začasno ali trajno prekinemo zdravljenje z everolimusom.

Ko kombinacija everolimusa in eksemestana ne učinkuje več, se uvede druga vrsta zdravljenja, bodisi ponovno ena izmed hormonskih terapij bodisi kemoterapija.

Everolimus se pri raku dojk ne uporablja kot monoterapija, za zdaj tudi še ni dokazana učinkovitost v kombinaciji z drugimi zdravili.

Everolimusa ni smiselno uporabiti takrat, ko je poleg hormonskih receptorjev v primarnem raku ali metastazi dokazana tudi čezmerna izraženost gena ali receptorja HER2. Takrat se bo onkolog odločil za eno izmed anti-HER2 tarčnih zdravil v kombinaciji s hormonsko terapijo ali kemoterapijo.



## Obvladovanje neželenih učinkov

### Kateri so najpogostejši neželeni učinki, ki jih povzroča everolimus?

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z everolimusom, so:

- vnetje ustne sluznice (stomatitis; pri 44–70 % bolnikov, pri 4–9 % bolnikov v hudi obliki),
- okužbe (pri 37–58 % bolnikov, pri 0–11 % bolnikov v hudi obliki),
- utrujenost (pri 31–45 % bolnikov, pri 3–5 % bolnikov v hudi obliki),
- izpuščaj (pri 29–59 % bolnikov, pri do 1 % bolnikov v hudi obliki),
- slabokrvnost (pri 68–92 % bolnikov, pri 5–15 % bolnikov v hudi obliki),
- neinfekcijska pljučnica (pneumonitis; pri 14–19 % bolnikov, pri 2–4 % bolnikov v hudi obliki) in
- zvišan krvni sladkor (pri 10–57 % bolnikov, pri 2–15 % bolnikov v hudi obliki) ter maščobe.

Če gre za neželene učinke 1. ali 2. stopnje, govorimo o blagih neželenih učinkih. Če gre za neželene učinke 3. ali 4. stopnje, pa govorimo o hudih neželenih učinkih. Včasih je treba zdravljenje z everolimusom zaradi neželenih učinkov samo začasno ustaviti ali odmerek zmanjšati na 5 mg/dan. Redko se zgodi, da je treba zdravljenje z everolimusom zaradi hudih in neobvladanih neželenih učinkov trajno ustaviti.

## Vnetje ustne sluznice

Vnetje ustne sluznice je najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, ki se zdravijo z everolimusom. V to skupino neželenih učinkov štejemo pojav razjed in aft kjer koli v ustni votlini ter ščemenje in ranice v ustih, ki se slabo celijo. Vnetje se običajno pojavi v prvih dveh mesecih zdravljenja. Po ustrezni obravnavi je običajno zdravljenje mogoče nadaljevati. Ne glede na to, da gre za neželeni učinek, ki neposredno ne ogroža življenja, bolnik njegovega pojava ne sme podcenjevati, saj je lahko znak podobnega vnetnega procesa v nižjih delih prebavil. Pomembno je, da je pojav vnetja ustne sluznice mogoče delno preprečiti z nekaterimi dokaj preprostimi preventivnimi ukrepi, ob morebitnem pojavu vnetja pa so na voljo učinkoviti ukrepi za njegovo lajšanje. Pred začetkom zdravljenja z everolimusom onkologu povejte, ali ste v zadnjem času morda imeli težave s herpesom ali glivičnimi okužbami ustne votline.

### Stopnje izraženosti vnetja ustne sluznice

1. stopnja	2. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Brez težav oz. z minimalnimi težavami pri uživanju hrane.	Izraženi simptomi, mogoče je uživanje prilagojene hrane.	Izraženi simptomi, zadostna hidracija in hranjenje nista mogoča.	Izraženi so hudi, življenjsko ogrožajoči simptomi.



### Kaj lahko storite sami?

Med najpomembnejše ukrepe, namenjene preprečevanju pojava vnetja ustne sluznice, spadata redno obiskovanje zobozdravnika in dobra ustna higiena, ki naj vsebuje:

- ščetkanje in uporabo zobne nitke po vsakem obroku,
- redno izpiranje in vlaženje ust in ustnic z žajbljevim čajem ali s fiziološko raztopino,
- uporabo ustne vodice, ki ne vsebuje alkohola.

Priporočamo uporabo zobne paste za občutljivejše zobe in mehkejše zobne ščetke. Hkrati je priporočljivo tudi izogibanje hrani in pijači, ki bi lahko grobo oz. agresivno delovali na ustno sluznico, kot so: močno začinjena in slana hrana, zelo mrzla ali zelo vroča hrana in pijača, hrana in pijača z veliko vsebnostjo citronske kisline, alkoholne pijače in tobačni izdelki. Samozdravljenje z ustnimi vodnicami in drugimi pripravki za uporabo v ustni votlini, ki vsebujejo izvlečke timijana in vodikovega peroksida, odsvetujemo, saj bi lahko stanje še poslabšali.



### Kdaj se predčasno obrniti na onkologa?

V primeru pojava vnetja ustne sluznice 2. ali višje stopnje se obrnite na svojega onkologa, ki vam bo glede na resnost pojava svetoval ustrezne ukrepe – običajno je točasna ustavitev zdravljenja in/ali priporočilo o rednem izpiranju in vlaženju ust, v resnejših primerih pa lahko tudi uvedba zdravljenja za lajšanje bolečine v ustih in zdravljenje vnetja ter sprejem v bolnišnico.



## Težave z dihanjem

Med prejemanjem everolimusa se lahko razvijejo zadihanost, občutek težkega dihanja, kašelj, bolečina v prsnem košu, piskanje v pljučih in krvav izmeček.

Ti znaki so skupni večim bolezenskim stanjem. Če so se razvili medtem, ko ste prejeli everolimus, so najverjetnejši vzroki naslednji:

- neinfekcijska pljučnica (pneumonitis),
- okužba dihal z bakterijami, virusi ali glivami,
- pljučna embolija,
- napredovanje raka v pljučih, popljučnici ali medpljučnih bezgavkah.

Pri približno vsakem sedmem bolniku, ki prejema everolimus, se lahko razvije **neinfekcijska pljučnica** ali **pneumonitis**. Nastop simptomov in znakov je običajno postopen, le redko nenaden. Če zdravnik na podlagi znakov ter pregleda in preiskav ugotovi, da je to verjeten vzrok vaših težav, bo najprej opredelil stopnjo.

### Stopnje izraženosti neinfekcijske pljučnice

1. stopnja	2. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Brez težav, izvidi radioloških preiskav kažejo sum na neinfekcijsko pljučnico.	Izraženi simptomi ne vplivajo na običajne dnevne aktivnosti.	Hujše težave z dihanjem, velike omejitve pri običajnih dnevnih aktivnostih, potreba po terapiji s kisikom.	Življenjsko ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje z intubacijo (vstavitev cevke v sapnik) in dihanje s pomočjo aparata.

### Kaj lahko storite sami?

Skrbno se opazujte in ukrepajte že v primeru najmanjših težav – v primeru katerekoli izmed opisanih težav nemudoma poiščite zdravniško pomoč pri svojem izbranem zdravniku ali dežurnem zdravniku v najbližji zdravstveni ustanovi in o tem obvestite svojega onkologa.

**Pljučna embolija** je zopora pljučne arterije, ki jo najpogosteje povzročijo strdki. Ti po krvi pripotujejo iz globokih ven spodnjih okončin in male medenice. V nasprotju s pneumonitisom, pri katerem se simptomi in znaki pokažejo postopno, se težave pri pljučni emboliji običajno razvijejo hitro. Potrebno je hitro in učinkovito ukrepanje z raztapljanjem strdkov z zdravili. Ne odlašajte z obiskom najbližjega zdravnika.

### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik?

Vaš zdravnik bo opravil ustrezne preiskave. Pri kliničnem pregledu bo pozoren na morebitne pike ob vdihu in zamolkline nad pljuči. Med pregledom vam bodo odvzeli kri za določitev osnovnih pokazateljev vnetja, kot sta C-reaktivna beljakovina (CRP) in prokalcitonin (PCT). Če boste izkašljevali sluz, bo treba to pregledati v mikrobiološkem laboratoriju. Zdravnik vas bo napotil na rentgensko slikanje pljuč, zelo verjetno tudi na računalniški tomogram z visoko ločljivostjo, da bo lahko natančneje opredelil spremembe.

Če bodo preiskave pokazale, da se je razvila **okužba dihal**, vas bo zdravnik zdravil z ustreznim antibiotikom ali s protiglivičnim zdravilom.

### Kdaj se predčasno obrniti na onkologa?

Če ste zaradi težav z dihanjem poiskali pomoč pri svojem izbranem zdravniku ali dežurnem zdravniku, o tem čim prej obvestite tudi svojega onkologa, ki bo načrtoval vaše nadaljnje zdravljenje. Onkolog vam bo lahko glede na resnost težav svetoval začasno ustavitev zdravljenja in po potrebi tudi sprejem v bolnišnico. Tako vam bo na primer v primeru pojava neinfekcijske pljučnice 2. stopnje začasno ustavil prejemanje everolimusa, po izboljšanju simptomov pa ga bo morda znova uvedel v manjšem odmerku. Pri neinfekcijski pljučnici 3. ali 4. stopnje je nujna ustavitev jemanja everolimusa, ponovno uvajanje pa ni priporočljivo. V primeru okužbe dihal vam bo onkolog najverjetneje začasno ustavil jemanje everolimusa, dokler okužba ne bo pozdravljena. Če bo onkolog ob vaših težavah z dihanjem ugotovil **napredovanje raka**, bo terapijo z everolimusom dokončno ustavil in se odločil za drugo vrsto zdravljenja raka ali najboljšo podporno terapijo.

## Okužbe

Eden izmed učinkov jemanja everolimusa in njemu sorodnih spojin iz skupine zaviralcev mTOR kompleksa je zavora delovanja imunskega sistema (imunosupresija). Glede na to se med pogostimi neželenimi učinki zdravljenja z everolimusom pojavljajo tudi infekcijska obolenja (okužbe). Po izsledkih kliničnih raziskav v času zdravljenja z zaviralcem mTOR približno tretjina bolnikov preboli eno ali več epizod infekcijskih obolenj. Pojavljajo se lahko bakterijske, virusne, glivične okužbe in okužbe, ki jih povzročajo človeški zajedalci. Neredke so tudi t. i. oportunistične okužbe. Te povzročajo mikroorganizmi, ki ljudi z neokrnjenim imunskim sistemom pravzaprav ne ogrožajo, pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom pa lahko povzročijo huda, celo življenjsko ogrožajoča bolezenska stanja. Med zdravljenjem z everolimusom se lahko ponovno aktivirajo tudi kronične, speče okužbe, ki jih je posameznik preboleval v preteklosti in mu v normalnih okoliščinah več ne povzročajo težav, ob zavori imunskega sistema pa znova vzplamtijo. Glede na to je pred uvedbo zdravljenja z everolimusom zelo pomembno pozdraviti vse vrste akutnih ali tlečih okužb ter pri posameznem bolniku tudi natančno proučiti možne dejavnike tveganja za okužbe in jih po možnosti odpraviti. V času zdravljenja z everolimusom je potrebna pozornost za morebitne znake okužbe, kot so povišana telesna temperatura, kašelj, pekoče odvajanje vode ter pozornost za nepojasnjeno spremembo barve, vonja in zmanjšano količino urina, še zlasti če se temu pridruži še naden pojav splošne utrujenosti in nemoči, pomembna je tudi pozornost za pojav vnetnih sprememb kože in podkožja. Če opazite katerega izmed naštetih znakov, ki kažejo na okužbo, je potreben takojšen posvet z zdravnikom, kajti le dovolj zgodnje zdravljenje okužb zagotavlja hitro ozdravitev in daje možnost nadaljnjega zdravljenja. Med zdravljenjem akutne okužbe zdravljenje z everolimusom prekinemo in ga nadaljujemo po obvladanju okužbe, če le ne gre za življenjsko ogrožajočo okužbo, ali težjo obliko okužbe, ki zahteva več kot tritedensko zdravljenje.



### Kaj lahko storite sami?

- Onkologu ob predvideni uvedbi zdravljenja z everolimusom podajte natančne podatke o morebitnih okužbah, ki ste jih v življenju preboleli (hepatitis B in C, tuberkuloza, okužba z virusom HIV, eksotične okužbe ob potovanjih/bivanju v tujini ...), da preveri dejavnike tveganja in vas pouči glede tega. Lahko se odloči tudi za aktivno zaščito pred okužbami v smislu dodatnih cepljenj ali zaščitnih antimikrobnih zdravil.
- Med zdravljenjem z everolimusom upoštevajte večjo skrb za higieno (pogosto umivanje rok!).
- V primeru pojava znakov, ki kažejo na okužbo, svetujemo takojšen posvet z zdravnikom.



### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik?

- Na podlagi vaših težav ob sumu na okužbo opravi ustrezne osnovne preiskave in po potrebi uvede ustrezno zdravljenje.
- V primeru ne povsem jasne slike za okužbo se posvetuje z vašim onkologom ali s specialistom infektologom.
- V primeru hujšega infekcijskega stanja, ki zahteva bolnišnično zdravljenje, vas napoti na bolnišnično zdravljenje.



### Kdaj se predčasno obrniti na onkologa?

- Na svojega onkologa se obrnite, ko vam izbrani ali urgentni zdravnik ugotovi sum na okužbo. V tem primeru vam bo onkolog svetoval vsaj začasno prekinitev zdravljenja z everolimusom in po potrebi tudi napotitev na bolnišnično zdravljenje.

## Kožne spremembe

Tarčna zdravila, med njimi tudi everolimus, pogosto povzročijo neželeno učinke na koži: rdečino kože, srbenje, pekoč občutek, kožne izpuščaje, suho kožo. Pred pojavom izpuščajev se navadno najprej pojavi rdečica kože s pekočim občutkom. V večini primerov se izpuščaji pojavijo na obrazu, temenu, prsah in hrbtu, na predelih, kjer je največ lojnic. Izpuščaj je najprej podoben koprivnici, lahko pa je tudi večji rdeč, mogoča je tudi infekcija izpuščajev. Glede na njegov videz ga včasih imenujemo tudi aknam podoben izpuščaj. Izpuščaji včasih postanejo tudi srbeči, običajno pa se pojavijo v prvih tednih jemanja zdravila. Sčasoma se njihova intenzivnost zmanjša oziroma izginejo. Pomembno je, da veste, da spremembe na koži lahko z različnimi ukrepi omilimo in da te postopno izzvenijo, glede na videz in intenzivnost izpuščaja pa vam bo morda zdravnik predpisal tudi uporabo zdravil v kremi, raztopini ali tabletah. V večini primerov so kožne spremembe obvladljive in niso vzrok za dokončno ustavitev zdravljenja.

### Stopnje izraženosti kožnih sprememb

1. stopnja	2. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Izpuščaj ali rdečica brez povezanih simptomov.	Izpuščaj ali rdečica s srbenjem ali drugimi povezanimi simptomi.	Izpuščaj ali druge spremembe kože, ki obsegajo $\geq 50\%$ telesne površine.	Vnetje kože obsega celotno telesno površino.



### Kaj lahko storite sami?

Pomembno je, da se od začetka zdravljenja zavedate, da je vaša koža bolj občutljiva in da jo je treba skrbno negovati. Po večmesečnem zdravljenju se lahko pojavi suha luščiča se koža, zato je pomembno, da kožo redno in skrbno negujete. Pogovorite se s svojim zdravnikom o spremembah na koži! Izpuščajev nikoli ne iztiskajte. Za umivanje uporabljajte blaga tekoča mila, ki jih najdete v lekarnah. Prhajte se na hitro in z ne prevročo vodo. Kožo osušite tako, da vodo le popivate z mehko brisačo. Za nego uporabljajte vlažilne kreme, losjone in kreme, lahko tudi z dodatki blagih antiseptikov. Varujte se premočnega sonca, zavarujte se s pokrivali in primernimi oblačili. Ko ste zunaj, uporabljajte kremo z zaščitnim faktorjem. Pozorno negujte kožo okoli nohtov rok in nog. Čevlji naj bodo udobni in ne pretesni.



### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik?

Če spremembe na koži povzročajo srbenje, vam bo zdravnik predpisal zdravilo za omilitev teh težav. Predpiše vam lahko kortikosteroidno ali antibiotično kremo in antihistaminik.



### Kdaj se predčasno obrniti na onkologa?

Kožni izpuščaji so v zelo redkih primerih hudi. Po potrebi se predčasno obrnite na svojega onkologa in ga obvestite, če ste pomoč poiskali pri svojem izbranem zdravniku. Onkolog se bo odločil, ali je treba zdravljenje začasno ustaviti ali zmanjšati odmerke everolimusa.

## Neželeni učinki na presnovo

Everolimus z zavoro beljakovine mTOR v zdravih celicah v telesu vpliva na osnovne presnovne (metabolne) procese, zaradi česar se lahko med zdravljenjem zviša vrednost krvnega sladkorja (hiperglikemija) in/ali se zvišajo vrednosti krvnih maščob, tako holesterola kot trigliceridov (hiperlipidemija). V spodnji tabeli je prikazan opis obeh neželenih učinkov različnih stopenj in njuna priporočena obravnava.

Stopnja	Opis	Zdravljenje	Ukrep z everolimusom
1.	Krvni sladkor: do 8,9 mmol/L Holesterol: do 8 mmol/L Trigliceridi: zvišani do 2,5-krat	Ukrepanje ni potrebno.	Ni potreben.
2.	Krvni sladkor: 9,0–13,9 mmol/L Holesterol: več kot 8–10 mmol/L Trigliceridi: zvišani od 2,5- do 5-krat	Ukrepanje v skladu z ustreznimi priporočili zdravljenja sladkorne bolezni in zvišane vrednosti maščob.	<b>Krvni sladkor:</b> Zdravljenja ni potrebno prekiniti, v kolikor neželeni učinek prenašate. Zdravljenje je priporočljivo prekiniti, dokler neželeni učinek ni stopnje 1 ali manj, potem nadaljujte z začetnim odmerkom <b>Krvne maščobe:</b> Ni potreben
3.	Krvni sladkor: 14,0–27,9 mmol/L Holesterol: več kot 10–13 mmol/L Trigliceridi: zvišani od 5- do 10-krat	Zdravljenje v skladu z ustreznimi priporočili.	Zdravljenje je potrebno prekiniti, dokler neželeni učinek ni stopnje 1 ali manj. Potem je priporočljivo nadaljevanje z znižanim odmerkom ali prekinitvev zdravljenja
4.	Krvni sladkor: $\geq$ 28 mmol/L Holesterol: več kot 13 mmol/L Trigliceridi: zvišani 10-krat	Zdravljenje v skladu z ustreznimi priporočili.	Zdravljenje z everolimusom je potrebno ukiniti

Pri vrednosti trigliceridov 5,6 mmol/L ali več je povečano tveganje za vnetje trebušne slinavke.



### Kaj lahko storite sami?

Posebna previdnost je med zdravljenjem z everolimusom potrebna, če že imate znano sladkorno bolezen ali zvišano vrednost maščob v krvi. Pri sladkornih bolnikih priporočamo redne vsakodnevne kontrole krvnega sladkorja in skrbno izvajanje ter prilagajanje že priporočenega zdravljenja sladkorne bolezni. V primeru že znane zvišane vrednosti maščob v krvi priporočamo ustrezno dieto.



### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik?

Če sladkorne bolezni nimate, bi se vam pa med zdravljenjem z everolimusom pojavili simptomi, kot so izrazita utrujenost, motnje vida in obilno uriniranje, se nemudoma obrnite na svojega izbranega zdravnika zaradi možnosti pojava sladkorne bolezni. Če že imate znano sladkorno bolezen, ki med zdravljenjem z everolimusom postane nenadzorovana, prav tako nemudoma poiščite pomoč pri svojem izbranem zdravniku ali diabetologu – lahko se pojavi tudi potreba po inzulinskem zdravljenju, če inzulina še ne prejimate. Če imate zvišane vrednosti maščob v krvi že pred začetkom zdravljenja, se posvetujte z izbranim zdravnikom glede uvedbe ustreznega zdravljenja za zniževanje vrednosti krvnih maščob.



### Kdaj se predčasno obrniti na onkologa?

Z onkologom se posvetujte zmeraj, ko vam izbrani ali drugi zdravnik ugotovi neželeni učinek hujše stopnje (3. ali 4. stopnje) in je treba zdravljenje vsaj začasno ali dokončno ustaviti.

## Interakcije

Sočasno jemanje več zdravil lahko poveča ali zmanjša njihovo delovanje, zato je pomembno, da svojemu onkologu naštejete vsa zdravila in prehranska dopolnila, ki jih jemljete, saj boste le tako zagotovili, da bo vaše zdravljenje učinkovito in varno. Učinkovino everolimusa presnavlja encim, ki je udeležen tudi v presnovi številnih drugih učinkovin.

Zdravila, ki zmanjšajo encimsko presnovo everolimusa, povečajo njegovo koncentracijo v krvi, zato bi njihovo sočasno jemanje lahko vodilo k večji učinkovitosti, a predvsem tudi k večji pogostosti neželenih učinkov. Nekatera najpogosteje predpisovana zdravila iz te skupine so: protivirusna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, nekateri antibiotiki (npr. klaritromicin), protiglivična zdravila (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol) ter nekatera zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja (verapamil, diltiazem).

Zdravila, ki povečajo encimsko presnovo everolimusa, zmanjšajo njegovo koncentracijo v krvi, zato bi njihovo sočasno jemanje zmanjšalo učinkovitost zdravljenja. Nekatera najpogosteje predpisovana zdravila iz te skupine so: kortikosteroidi (deksametazon), nekateri antiepileptiki (karbamazepin), zdravila za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin) in nekatera protivirusna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV (efavirenz, nevirapin).

V času jemanja everolimusa odsvetujemo pitje soka grenivke in uporabo pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, ker prav tako vplivata na koncentracijo everolimusa v krvi ter s tem na učinkovitost in varnost zdravljenja.

Bolnice s hormonsko odzivnim rakom dojke morajo biti še posebno pozorne, saj imajo nekatera zdravila in prehranska dopolnila estrogeno podobno delovanje (matični mleček), zato bi njihovo jemanje v času zdravljenja raka lahko celo spodbujalo rast tumorskih celic.

Če prejimate katero izmed zgoraj naštetih zdravil, bo zdravnik razmislil o možnosti njegove zamenjave ali prilagoditvi odmerjanja everolimusa.

## Slabokrvnost

Slabokrvnost (anemija) pomeni zmanjšano število zdravih rdečih krvničk ali/in zmanjšano količino (koncentracijo) hemoglobina v krvi. Naloga rdečih krvničk je oskrba tkiv (organov) glede na trenutne potrebe z zadostno količino kisika. V primeru pomanjkanja oskrbe tkiv s kisikom to postane sčasoma manj funkcionalno in začne propadati. Organ, v katerem nastajajo rdeče krvničke, se imenuje kostni mozeg. Tvorba rdečih krvničk, ki so sposobne prenašati kisik organom, je odvisna od mnogih dejavnikov, npr. količine hormona eritropoetina, razpoložljivosti železa in vitaminov, funkcije kostnega mozga. Slabokrvnost v katerikoli stopnji razvoja rdečih krvničk posredno vodi v zmanjšano tvorbo teh in posledično v slabokrvnost. S starostjo se funkcionalna rezerva tkiv, organov zmanjšuje. V primeru kroničnih bolezni, npr. malignega obolenja, pa se funkcija organov zaradi osnovnega obolenja in/ali vzročnega zdravljenja (kemoterapija, tarčno zdravljenje) lahko slabša še hitreje. Zmanjšana funkcijska rezerva kostnega mozga in ledvic lahko pomembno vpliva na nastanek slabokrvnosti, po drugi strani pa povečane potrebe tkiv po kisiku in nezadosten prenos kisika do organov povzročajo klinične simptome in znake slabokrvnosti. Simptomi in znaki slabokrvnosti so nespecifični in se najpogosteje kažejo kot:

- utrujenost,
- zadihanost,
- hiter utrip,
- šumenje v ušesih,
- izguba teka,
- slabost,
- zmanjšana fizična zmogljivost,
- spolna nezmožnost,
- nespečnost.

Klinični pomen slabokrvnosti ni odvisen samo od količine hemoglobina v krvi in od trenutnih potreb organov po preskrbi s kisikom, ampak tudi od tega, kako hitro slabokrvnost nastane, kar posredno ugotavljamo tudi z ovrednotenjem znakov in simptomov slabokrvnosti.

## Kaj lahko stori vaš onkolog?

O tem, kako bo zdravil slabokrvnost, se zdravnik odloči glede na vzrok njenega nastanka (pomanjkanje mineralov, vitaminov, hormona eritropoetina, krvavitev, neželeni učinek tarčnega zdravljenja) ter glede na klinično sliko in vaše pridružene bolezni.

Možnosti zdravljenja je več. Če bolnik izgublja kri oz. krvavi, zdravimo bolnika z nadomeščanjem krvi (transfuzijo), pri pomanjkanju železa in/ali vitaminov te nadomeščamo. Če je motena tvorba in/ali v primeru pomanjkljive odzivnosti celic kostnega mozga na hormon eritropoetin, se lahko po pogovoru z bolnikom zelo previdno odločimo tudi za zdravljenje z omejenim hormonom. Če je vzrok slabokrvnosti neželeni učinek tarčnega zdravljenja, presodimo, ali odmerek zdravila zmanjšamo ali zdravilo začasno ali za stalno ukinemo. Ker s tarčnimi zdravili zdravimo razsejanega raka, poskušamo slabokrvnost zdraviti tako, da neželeni učinek obvladamo brez spreminjanja odmerka protitumorskega zdravljenja. Velikokrat je vzrokov za nastanek slabokrvnosti več in se med seboj prepletajo, tako da je zdravljenje kombinirano. Na izbiro zdravljenja slabokrvnosti pomembno vpliva tudi hitrost njenega nastanka in pridružene bolezni. Sklenemo lahko, da je cilj zdravljenja slabokrvnosti pri bolnikih z napredovalim rakom največkrat izboljšanje kakovosti življenja, posredno pa lahko s tovrstnim zdravljenjem ugodno vplivamo tudi na motiviranost bolnika za sodelovanje pri osnovnem protitumorskem zdravljenju.

## Splošne težave

Everolimus pri 14–50 odstotkih bolnikov (pri do 9 odstotkih bolnikov v hudi obliki) povzroča **težave povezane s sistemom prebavil**, ki se lahko kažejo kot sprememba okusa hrane, neješčnost, slabost, bruhanje in driska.



### Kaj lahko storite sami?

Na splošno je priporočljivo zaužiti več manjših obrokov dnevno, uživanje lahko prebavljivih živil in izogibanje ostro začinjeni, mastni, ocvrti hrani, tudi hranilom z visoko vsebnostjo vlaknin. Spodbujevalec teka je tudi redna zmerna fizična aktivnost v okviru bolnikovih zmožnosti. Priporočljivo je tudi zaužiti veliko tekočine dnevno (1,5–2 l), vendar ne večjih količin skupaj s hrano, in se ob tem izogibati gaziranim pijačam in pijačam z vsebnostjo kofeina. V primeru driske so dodatno priporočljive tudi rehidracijske raztopine. Če težave v 2–3 dneh ne minejo, se celo stopnjujejo ali se pridružijo tudi krčevite bolečine v trebuhu in vročina, je treba nemudoma obiskati izbranega zdravnika.



### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik?

Poleg svetovanja o ustreznih ukrepih lahko predpiše zdravila proti slabosti oz. proti driski in rehidracijske raztopine, če presodi, da je potrebna bolnišnična oskrba, napoti v bolnišnico.



### Kaj lahko stori vaš onkolog?

Poleg zgoraj navedenih ukrepov vam bo onkolog, če bo presodil, da bi vam to koristilo, predpisal tudi dodatna zdravila in prehranska dopolnila, lahko vas bo tudi napotil v specialistično obravnavo prehranskih strokovnjakov.



19–30 odstotkov (do 1 odstotek v hudi obliki) bolnikov med zdravljenjem z everolimusom poroča o občasnih **glavobolih**, ki so lahko izključen neželeni učinek zdravljenja z everolimusom, pogosteje pa posledica kombinacije več vzročnih dejavnikov.

### Kaj lahko storite sami?

Priporočajo se primerna kombinacija dnevnega počitka in gibanja na svežem zraku, primerna prehrana in ustrezen dnevni vnos tekočin, po potrebi klasična protibolečinska sredstva.

### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik ali onkolog?

V primeru vztrajnega ali stopnjujočega se glavobola bo izbrani zdravnik ali onkolog opravil dodatne preiskave za opredelitev vzroka glavobola.

19–39 odstotkov (1–3 odstotka v hudi obliki) bolnikov ima zaradi zdravljenja z everolimusom **edeme (otekline) spodnjih okončin ter bolečine in otekline večjih sklepov**, ki so, kot nekateri drugi neželeni učinki zdravljenja z everolimusom, posledica njegovega delovanja na sistem žil. Otekanje okončin je pogostejše pri bolnikih s čezmerno telesno težo in drugimi pridruženimi stanji, ki tudi vplivajo na funkcijo žilja in pogosto že sami po sebi vodijo do občasnega otekanja spodnjih okončin (sladkorna bolezen, varikozni sindrom z vensko insuficienco, srčno popuščanje ...).

### Kaj lahko storite sami?

Priporočena je ustrezna kombinacija gibanja in počitka, ob počitku v sedečem položaju dvignjen položaj spodnjih okončin. Nujna je uporaba oblačil in obuval, ki ne motijo dodatno prekrvavitve okončin, po potrebi tudi protibolečinska zdravila.

### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik ali onkolog?

S kliničnim pregledom in z dodatnimi laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami natančneje opredeli vzrok otekanja spodnjih okončin in bolečin ter priporoči ustrezne dodatne podporne ukrepe (elastični povoji oz. elastične nogavice, limfna drenaža ...) ali po potrebi predpiše dodatna zdravila.

**Utrujenost in nemoč** se pojavljata pri 13–45 odstotkih bolnikov zdravljenih z everolimusom (pri 2–5 odstotkih v hudi obliki). Utrujenost in upad fizične zmogljivosti sta lahko neodvisna neželena učinka zdravljenja z everolimusom, pogosteje pa sta povezana z drugimi neželenimi učinki, kot so na primer slabokrvnost, poslabšanje ledvične funkcije, dodatne motnje delovanja endokrinih žlez in drugo.

### Kaj lahko storite sami?

Poleg ustrezne prehrane in primerne dnevnega vnosa tekočin je priporočljiva redna zmerna telesna aktivnost v obliki lahkotnih sprehodov in vaj za krepitev vzdržljivosti, večkrat dnevno je potreben tudi počitek, vključno s kratkotrajnim dremežem.

### Kaj lahko stori vaš izbrani zdravnik ali onkolog?

Raziskal bo druge možne vzročne dejavnike utrujenosti in nemoči ter priporočil temu ustrezne ukrepe, po potrebi bo predpisal tudi nekatera prehranska dopolnila ali zdravila.





